

ISSN 0022-9040

ISSN 2412-5660 (Moskva. Online)

ИЗДАЕТСЯ С 1961 ГОДА

КАРДИОЛОГИЯ

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



МОДУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ
СОКРАТИМОСТИ
КАК ВОЗМОЖНОСТЬ
ТЕРАПИИ ХСН У ПАЦИЕНТОВ
С СИНУСОВЫМ РИТМОМ И ФП

НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ
ДЫХАНИЯ ПРИ ХСН

ФАКТОР, ИНДУЦИРУЕМЫЙ
ГИПОКСИЕЙ-1 (HIF-1),
КАК БИОМАРКЕР ОСТРОГО
ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ
С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХСН

ГОРОДСКОЙ ЦЕНТР
ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ
СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ –
РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ С-РЕАКТИВНОГО
БЕЛКА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ
ПНЕВМОНИИ НА ФОНЕ ХСН
КАК КРИТЕРИЙ НАЗНАЧЕНИЯ
АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ
И ДИАГНОСТИКИ ХСН У БОЛЬНЫХ
ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ
БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

ПОРАЖЕНИЯ КЛАПАНОВ
СЕРДЦА ВСЛЕДСТВИЕ ЛУЧЕВОЙ
ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ

KARDIOLOGIJA

2S'2019

Том 59

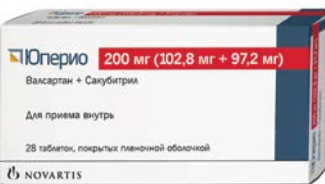
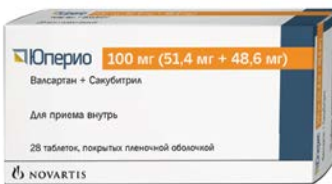
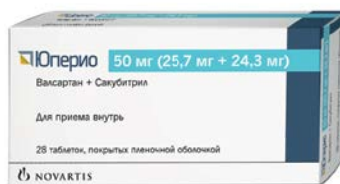
Один из основных препаратов для
лечения ХСН согласно
национальным рекомендациям¹

Превосходит иАПФ* в снижении
риска смерти и госпитализации^{2, 3}

Повышает фракцию выброса ЛЖ^{4, 5}

для пациентов с ХСН
с систолической дисфункцией ЛЖ

Юпердио® – основа жизнеспасающей терапии пациентов с ХСН¹



Оптимальный результат
на целевой дозе
200 мг 2 р/сутки⁶

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЮПЕРДИО®

Перед началом применения ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению, Вальсартан + сакубитрил, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг и 200 мг, РУ № ЛП-003532. **Показания к применению.** Хроническая сердечная недостаточность (II–IV класса по классификации NYHA) у пациентов с систолической дисфункцией с целью снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Препарат применяют в составе комбинированной терапии с другими препаратами для лечения хронической сердечной недостаточности в качестве замены ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонистов рецепторов ангиотензина II (АРА II). **Способ применения и дозы.** Целевая (максимальная суточная) доза препарата Юпердио составляет 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. Рекомендуемая начальная доза препарата Юпердио составляет 100 мг (51,4 мг + 48,6 мг) 2 раза в сутки. В зависимости от переносимости дозу препарата Юпердио следует увеличивать в два раза каждые 2–4 недели вплоть до достижения целевой (максимальной суточной) дозы 200 мг (102,8 мг + 97,2 мг) 2 раза в сутки. У пациентов, не получавших ранее терапии ингибиторами АПФ или АРА II, или получавших эти препараты в низких дозах, начинать терапию препаратом Юпердио следует в дозе 50 мг (25,7 мг + 24,3 мг) 2 раза в сутки с медленным повышением дозы (удваивание суточной дозы 1 раз в 3–4 недели). Применение препарата Юпердио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены ингибитора АПФ. *Пожилые пациенты: у пациентов старше 65 лет коррекция режима дозирования не требуется. Препарат Юпердио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. *Нарушение функции почек у пациентов с нарушениями функции почек легкой (СКФ 60–90 мл/мин/1,73 м²) или умеренной степени тяжести (СКФ 30–60 мл/мин/1,73 м²) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки с соблюдением осторожности. *Нарушение функции печени. У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени (класс А по классификации Чайлд – Пью) коррекция дозы препарата не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени (класс В по классификации Чайлд – Пью) рекомендуемая начальная доза препарата составляет 50 мг два раза в сутки. Препарат Юпердио не рекомендуется к применению у пациентов с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд – Пью). *Способ применения: внутрь, независимо от приема пищи. **Противопоказания.** *Повышенная чувствительность к сакубитрилу или к вальсартану, а также к другим вспомогательным компонентам препарата. *Одновременное применение с иАПФ, а также период 36 часов после отмены иАПФ. *Наличие ангионевротического отека в анамнезе на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II. *Наследственный ангионевротический отек. *Одновременное применение с препаратами, содержащими алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или у пациентов с умеренными или тяжелыми нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). *Нарушение функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд – Пью), биллиарный цирроз и холестаз. *Препарат Юпердио не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности. *Беременность, планирование беременности и период грудного вскармливания. *Одновременное применение с другими препаратами, содержащими АРА II, т. к. в состав препарата входит вальсартан. **Особые указания.** *Двойная блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС): препарат Юпердио не следует применять одновременно с другими иАПФ в связи с риском развития ангионевротического отека. Применение препарата Юпердио возможно не ранее, чем через 36 часов после отмены иАПФ. *Применение иАПФ возможно не ранее, чем через 36 часов после последнего приема препарата Юпердио. *При развитии артериальной гипотензии следует рассмотреть вопрос о коррекции дозы диуретиков, сопутствующих гипотензивных средств, а также об устранении иных причин развития артериальной гипотензии (например, гиповолемии). Если, несмотря на эти меры, состояние сохранится, дозу препарата Юпердио следует уменьшить или препарат следует на время отменить. Окончательная отмена препарата обычно не требуется. Перед началом применения препарата Юпердио следует провести коррекцию содержания натрия в организме и/или восполнить ОЦК. *В случае клинически значимого ухудшения функции почек следует рассмотреть вопрос об уменьшении дозы препарата Юпердио. При применении препарата Юпердио у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек следует соблюдать осторожность. *Гиперкалиемия: препараты, способные увеличивать содержание калия в сыворотке крови (например, калийсберегающие диуретики, препараты калия) одновременно с препаратом Юпердио следует применять с осторожностью. В случае возникновения клинически значимой гиперкалиемии следует рассмотреть такие меры, как снижение содержания калия в пище или коррекция дозы сопутствующих препаратов. Рекомендуется регулярно контролировать содержание калия в сыворотке крови, в особенности у пациентов с такими факторами риска, как тяжелые нарушения функции почек, сахарный диабет, гипотиреозидоз или диета с высоким содержанием калия. *Ангионевротический отек: при развитии ангионевротического отека препарат Юпердио следует немедленно отменить и назначить надлежащее лечение и наблюдение пациента до полного и стойкого разрешения всех возникших симптомов. Повторно назначать препарат Юпердио не следует. Применение препарата у пациентов с ангионевротическим отеком в анамнезе не изучено, следует соблюдать осторожность при применении препарата у пациентов данной категории, т. к. они могут быть подвержены повышенному риску развития ангионевротического отека. У пациентов с ангионевротическим отеком на фоне предшествующей терапии иАПФ или АРА II в анамнезе, а также у пациентов с наследственным ангионевротическим отеком применение препарата противопоказано. Пациенты нефроидной расы могут быть более подвержены риску ангионевротического отека. *У пациентов со стенозом почечной артерии препарат следует применять с осторожностью, регулярно контролировать функцию почек. *Беременность и период грудного вскармливания: применение препарата во время беременности и в период грудного вскармливания противопоказано. *Следует информировать пациентов о сохраненном репродуктивном потенциале до возможных последствиях применения препарата во время беременности, а также о необходимости использования надежных методов контрацепции во время лечения препаратом и в течение недели после его последнего приема. **Побочное действие.** Очень часто (≥ 10%): гиперкалиемия, артериальная гипотензия, нарушение функции почек. Часто (1–9%): кашель, головокружение, почечная недостаточность, диарея, гипокалиемия, повышенная утомляемость, головная боль, обморок, тошнота, астеня, ортостатическая гипотензия, головокружение. Нечасто (0,1–1%): ангионевротический отек, постуральная гипотензия. Частота неизвестна – гиперчувствительность (включая кожную сыпь, кожный зуд, анафилактику). **Взаимодействие.** *Одновременное применение (противопоказано): противопоказано одновременное применение препарата Юпердио с алискирен-содержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом или с нарушениями функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²) и не рекомендуется у других пациентов. Препарат Юпердио не следует применять ранее, чем через 36 часов после прекращения терапии ингибитором АПФ. Терапию ингибитором АПФ следует начинать не ранее, чем через 36 часов после приема последней дозы препарата Юпердио. *Одновременное применение не рекомендуется: АРА, одновременное применение препарата с алискиреном противопоказано у пациентов с нарушением функции почек (СКФ <60 мл/мин/1,73 м²). *Следует соблюдать осторожность при одновременном применении препарата Юпердио со статинами, симendanолом, препаратами лития, калийсберегающими диуретиками, включая антагонисты минералокортикоидов (например, спиронолактон, триамтерен, амилорид), препаратами калия или заменителями соли, содержащими калий, нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), в т. ч. с селективными ингибиторами циклооксигеназы-2 (ингибиторами ЦОГ-2), ингибиторами ОАТР1В1, ОАТР1В3, ОАТ3 (например, ривамидином, циклоспорином) или МРР2 (например, ритонавиром). За более подробной информацией о препарате обратиться к инструкции по медицинскому применению препарата Юпердио, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 50 мг, 100 мг, 200 мг, ООО «Новartis Фарма».

PARADIGM-HF – международное рандомизированное двойное слепое сравнительно-управляемое исследование в параллельных группах с активным контролем, медиана наблюдения 27 месяцев, пациенты с ХСН с ФВЛЖ <40%; n = 8442. ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ЛЖ – левый желудочек, иАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента. * В качестве иАПФ использовалась энalapril.

1. Клинические рекомендации ОССН – РК0 – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология, 2018;58(56). DOI: 10.18087 / cardio. 2475. 2. McMurray J.J.V. et al. N Engl J Med 2014; 371:993–1004;16:817–25; 3. Packer M. et al. Circulation 2015;131:54–61. 4. Almfueh A. et al. Am J Cardiovasc Dis. 2017;7(6):108–113. 5. Pandey A. et al. Can J Cardiol. 2017; 33(Suppl.)161–162. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Юпердио®.

ООО «Новartis Фарма»,
125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3;
тел.: (495) 967 12 70; факс: (495) 967 12 68, www.novartis.ru

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

KARDIOLOGIJA

M O N T H L Y J O U R N A L

2S'2019

Том 59

Журнал «Кардиология» осуществляет информационную и издательскую поддержку Минздрава РФ, Российского кардиологического общества и Московского международного форума кардиологов

«Кардиология» – рецензируемый
научно-практический журнал,
основанный в 1961 году.
Учредитель – Региональная
общественная организация
популяризации научно-медицинской
литературы «Кардиомаг».

Журнал зарегистрирован
Федеральной службой по надзору
за соблюдением законодательства
в сфере массовых коммуникаций
и охраны культурного наследия
ПИ № ФС77-26694 от 22 декабря 2006 г.
«Кардиология» цитируется
и индексируется в Web of Science и Scopus

РЕДАКЦИЯ

121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5,
корпус 2, помещение 215
тел.: +7 495 7652428
(моб. тел.) +7 926 2038202
E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,
Web-сайт: lib.ossn.ru

Руководитель редакции: Круглова И. М.
Научные редакторы:
Лякишев А. А., Савина Н. М., Явелов И. С.

ИЗДАТЕЛЬ

ООО «Общество специалистов
по сердечной недостаточности»

Директор Издательства:
Чайковский М. Э.

Адрес для корреспонденции:
121087, г. Москва, проезд Береговой, д. 5,
корпус 2, помещение 215

РАЗМЕЩЕНИЕ РЕКЛАМЫ

Заведующий отделом рекламы:
Кочеткова И. Л.
тел.: +7 495 7652428
E-mail: kochetkova@ossn.ru

ИНДЕКСЫ РОСПЕЧАТИ

Для индивидуальных подписчиков – 71440
Для предприятий и организаций – 71441

Главный редактор – Беленков Юрий Никитич (Москва)
Заместитель главного редактора – Арутюнов Григорий Павлович (Москва)
Заместитель главного редактора – Мареев Вячеслав Юрьевич (Москва)
Заместитель главного редактора – Сидоренко Борис Алексеевич (Москва)
Ответственный секретарь – Лякишев Анатолий Александрович (Москва)
Ответственный секретарь – Рылова Анна Константиновна (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Агеев Ф. Т. (Москва)	Дупляков Д. В. (Самара)	Розенштраух Л. В. (Москва)
Алехин М. Н. (Москва)	Задонченко В. С. (Москва)	Руда М. Я. (Москва)
Анкер Штефан (Германия)	Затейщиков Д. А. (Москва)	Соколов Е. И. (Москва)
Ардашев А. В. (Москва)	Капелько В. И. (Москва)	Сеферович Петар (Сербия)
Аронов Д. М. (Москва)	Карпов Ю. А. (Москва)	Ситникова М. Ю. (Санкт-Петербург)
Батыралиев Т. А. (Киргизия)	Кобалава Ж. Д. (Москва)	Скибицкий В. В. (Краснодар)
Бойцов С. А. (Москва)	Козиолова Н. А. (Пермь)	Тарловская Е. И. (Н. Новгород)
Васюк Ю. А. (Москва)	Лопатин Ю. М. (Волгоград)	Филиппатос Герасимос (Греция)
Галевич А. С. (Казань)	Мамедов М. Н. (Москва)	Фомин И. В. (Н. Новгород)
Гарганеева А. А. (Томск)	Марцевич С. Ю. (Москва)	Чесникова А. И. (Ростов-на-Дону)
Гендлин Г. Е. (Москва)	Недогода С. В. (Волгоград)	Шляхто Е. В. (Санкт-Петербург)
Гиляревский С. Р. (Москва)	Оганов Р. Г. (Москва)	Явелов И. С. (Москва)
Глезер М. Г. (Москва)	Орлова Я. А. (Москва)	Albert Waldo (США)
Голицын С. П. (Москва)	Палеев Н. Р. (Москва)	Cappato Riccardo (Италия)
Грацианский Н. А. (Москва)	Панченко Е. П. (Москва)	ČEŠKA Richard (Чехия)
Гуревич М. А. (Москва)	Перепеч Н. Б. (Санкт-Петербург)	Ma Chang-Sheng (Китай)
Деев А. Д. (Москва)	Першуков И. В. (Воронеж)	C. Michael Valentine (США)
Довгалецкий П. Я. (Саратов)	Погосова Н. В. (Москва)	Samuel Lévy (Франция)
Драпкина О. М. (Москва)	Покровский А. В. (Москва)	

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Адамян К. Г. (Армения)	Иоселиани Д. Г. (Москва)	Савина Н. М. (Москва)
Азизов В. А. (Азербайджан)	Карпов Р. С. (Томск)	Терещенко С. Н. (Москва)
Атьков О. Ю. (Москва)	Коваленко В. Н. (Украина)	Чазов Е. И. (Москва)
Белов Ю. В. (Москва)	Курбанов Р. Д. (Узбекистан)	Шалаев С. В. (Тюмень)
Джусипов А. К. (Казахстан)	Попович М. И. (Молдавия)	

Журнал «Кардиология» входит в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций», утвержденный Высшей аттестационной комиссией (ВАК). Импакт-фактор журнала 0,883.

Мнение издателя или редакционной коллегии журнала может не совпадать с точкой зрения авторов публикуемых материалов. Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Отпечатано в ПК ПРИНТЭКС. Дата выхода 22.02.2019. Тираж 17 500 экз.

Перепечатка и любое воспроизведение материалов и иллюстраций в печатном или электронном виде из журнала «Кардиология» допускается только с письменного разрешения Издателя

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

KARDIOLOGIJA

MONTHLY JOURNAL

КАРДИОЛОГИЯ

ЕЖЕМЕСЯЧНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

2S'2019

vol. 59

The journal "KARDIOLOGIJA" provides information and publishing support the Ministry of Health,
Russian Society of Cardiology and the Moscow International Forum of Cardiology

The journal "KARDIOLOGIJA"
founded in 1961 year Scientific
peer-reviewed medical journal

The Journal is in the List of the leading
scientific journals and publications of the
Supreme Examination Board
The journal "KARDIOLOGIJA"

is cited and indexed: Web of Science и Scopus

Founder of the magazine

Regional Public Organization
promotion of scientific
and medical literature "Cardiomag"

Mass media registration certificate:
ПИИ № ФС77-26694, date 22.12.2006

EDITORIAL OFFICE

121087, Russia, Moscow,

Beregovoy proezd, 5-2-215,

tel.: +7 495 7652428

(mob.) +7 926 2038202

E-mail: kruglova-cardio@mail.ru,

Web-сайт: lib.ossn.ru

Head of the Editorial office: Kruglova I. M.

Scientific editors:

Laykischev A. A., Savina N. M., Yavelov I. S.

PUBLISHER

Russian Heart Failure Society

Managing Editor: Chaikovskiy M. E.

Address for correspondence:

121087, Russia, Moscow,

Beregovoy proezd, 5-2-215,

Catalog PRESSA ROSSII:

71440 – Personal, 71441 – Corporate

Editor in Chief of journal – Belenkov Yu. N. (Moscow)

Deputy Editor – Arutyunov G. P. (Moscow)

Deputy Editor – Mareev V. Yu. (Moscow)

Deputy Editor – Sidorenko B. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Liakishev A. A. (Moscow)

Responsible secretarial – Rylova A. K. (Moscow)

EDITORIAL BOARD

Ageev F. T. (Moscow)

Alekhin M. N. (Moscow)

Anker Stefan (Germany)

Ardashev A. V. (Moscow)

Aronov D. M. (Moscow)

Batyrallyev T. A. (Kyrgyzstan)

Boytsov S. A. (Moscow)

Vasyuk Yu. A. (Moscow)

Galyavich A. S. (Kazan)

Garganeeva A. A. (Tomsk)

Gendlin G. E. (Moscow)

Gilyarevsky S. R. (Moscow)

Glezer M. G. (Moscow)

Golitsyn S. P. (Moscow)

Gratsiansky N. A. (Moscow)

Gurevich M. A. (Moscow)

Deev A. D. (Moscow)

Dovgalevsky P. Ya. (Saratov)

Drapkina O. M. (Moscow)

Duplyakov D. V. (Samara)

Zadionchenko V. S. (Moscow)

Zateyschikov D. A. (Moscow)

Kapelko V. I. (Moscow)

Karpov Yu. A. (Moscow)

Kobalava Zh. D. (Moscow)

Koziova N. A. (Perm)

Lopatin Yu. M. (Volgograd)

Mamedov M. N. (Moscow)

Martsevich S. J. (Moscow)

Nedogoda S. V. (Volgograd)

Oganov R. G. (Moscow)

Orlova Ia. A. (Moscow)

Paleev N. R. (Moscow)

Panchenko E. P. (Moscow)

Perepech N. B. (S-Petersburg)

Pershukov I. V. (Voronezh)

Pogosova N. V. (Moscow)

Pokrovsky A. V. (Moscow)

Rozenshtaukh L. V. (Moscow)

Ruda M. Ya. (Moscow)

Sokolov E. I. (Moscow)

Seferovich Petar (Serbia)

Sytnikova M. Yu. (S-Petersburg)

Skibitsky V. V. (Krasnodar)

Tarlovskaya E. I. (N-Novgorod)

Filippatos Gerasimos (Greece)

Fomin I. V. (N-Novgorod)

Chesnikova A. I. (Rostov-na-Donu)

Shlyakhto E. V. (S-Petersburg)

Yavelov I. S. (Moscow)

Albert Waldo (USA)

Cappato Riccardo (Italy)

ČEŠKA Richard (Czech Republic)

Ma Chang-Sheng (China)

C. Michael Valentine (USA)

Samuel Lévy (French)

EDITORIAL COUNCIL

Adamyan K. G. (Armenia)

Azizov V. A. (Azerbaijan)

Atkov O. Yu. (Moscow)

Belov Y. V. (Moscow)

Dzhusipov A. K. (Kazakhstan)

Iosseliani D. G. (Moscow)

Karpov R. S. (Tomsk)

Kovalenko V. N. (Ukraine)

Kurbanov R. D. (Uzbekistan)

Popovich M. I. (Moldova)

Savina N. M. (Moscow)

Tereshchenko S. N. (Moscow)

Chazov E. I. (Moscow)

Shalaev S. V. (Moscow)

Russian Sitation Index (SCIENCE INDEX): Impact-factor (RCI-2013) 0,883

Complete versions of all issues are published: www.elibrary.ru

The opinion expressed in the Russian Heart Journal are those of the authors, and do not necessary reflect those of the Russian Heart Failure Society or Editorial Board.

Publisher is not responsible for the information contained in the Advertising.

Printed in PC PRINTEX.

Periodicity – 12 issues per year

Circulation – 17 500 copies

Reprint is possible only with permission of publishing house

© ООО «Общество специалистов по сердечной недостаточности»

Содержание

ОБЗОРЫ

Ускач Т.М., Терещенко С.Н., Павленко Т.А.,
Жиров И.В., Сапельников О.В., Акчурун Р.С.

Модуляция сердечной сократимости
как возможность терапии хронической сердечной
недостаточности у пациентов с синусовым
ритмом и фибрилляцией предсердий

Беграмбекова Ю.А.,
Каранадзе Н.А., Орлова Я.А.

Нарушения системы дыхания
при хронической сердечной недостаточности

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ефремова Е.В., Шутлов А.М., Макеева Е.Р.,
Мензоров М.В., Сакаева Э.Р., Страхов А.А.

Фактор, индуцируемый гипоксией-1
(HIF-1), как биомаркер острого повреждения
почек у больных с острой декомпенсацией
хронической сердечной недостаточности

Виноградова Н.Г.

Городской центр лечения хронической
сердечной недостаточности: организация
работы и эффективность лечения пациентов
с хронической сердечной недостаточностью

Бобылев А.А., Рачина С.А.,
Авдеев С.Н., Козлов Р.С., Младов В.В.

Определение С-реактивного белка при
внебольничной пневмонии на фоне хронической
сердечной недостаточности как критерий
назначения антибактериальной терапии

Кароли Н.А., Бородкин А.В., Ребров А.П.

Особенности клиники
и диагностики хронической сердечной
недостаточности у больных хронической
обструктивной болезнью лёгких

Полтавская М.Г., Емелина Е.И.,
Авдеев Ю.В., Гендлин Г.Е., Парамонова Г.Н.

Поражения клапанов сердца вследствие лучевой
терапии злокачественных новообразований

Contents

REVIEWS

4 Uskach T. M., Tereshchenko S. N., Pavlenko T. A.,
Zhironov I. V., Sapelnikov O. V., Akchurin R. S.

Possibilities and perspectives
of using cardiac contractility
modulation in patients with chronic
heart failure and atrial fibrillation

15 Begrambekova Yu. L.,
Karanadze N. A., Orlova Ya. A.

Alterations of the respiratory
system in heart failure

ORIGINAL ARTICLES

25 Efremova E. V., Shutov A. M., Makeeva E. R.,
Menzorov M. V., Sakaeva E. R., Strakhov A. A.

Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1)
as a biomarker of acute kidney injury
in patients with acute decompensation
of chronic heart failure

31 Vinogradova N. G.
City Center for the Treatment of Chronic
Heart Failure: the organiza-tion of work
and the effectiveness of treatment
of patients with chronic heart failure

40 Bobylev A. A., Rachina S. A.,
Avdeev S. N., Kozlov R. S., Mladov V. V.

C-reactive protein evaluation
in community-acquired pneumonia
with comorbid chronic heart failure
as criterion of antibiotic prescription

47 Karoli N. A., Borodkin A. V., Rebrov A. P.

Features of the clinic
and diagnosis of chronic heart
failure in patients with chronic
obstructive pulmonary disease

56 Poltavskaya M. G., Emelina E. I.,
Avdeev Yu. V., Gendlin G. E., Paramonova G. N.

Heart valve injury due
to radiation therapy

Ускач Т. М., Терещенко С. Н., Павленко Т. А., Жиров И. В., Сапельников О. В., Акчурин Р. С.
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

МОДУЛЯЦИЯ СЕРДЕЧНОЙ СОКРАТИМОСТИ КАК ВОЗМОЖНОСТЬ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНУСОВЫМ РИТМОМ И ФИБРИЛЛЯЦИЕЙ ПРЕДСЕРДИЙ

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий, модуляция сердечной сократимости, оптимайзер

Ссылка для цитирования: Ускач Т. М., Терещенко С. Н., Павленко Т. А., Жиров И. В., Сапельников О. В., Акчурин Р. С.

Модуляция сердечной сократимости как возможность терапии хронической сердечной недостаточности у пациентов с синусовым ритмом и фибрилляцией предсердий. Кардиология. 2019;59(2S):4–14

РЕЗЮМЕ

Сердечная недостаточность (СН) остается одной из главных проблем здравоохранения в мире. Несмотря на большое количество уже существующих медикаментозных препаратов с доказанной эффективностью и различных высокотехнологичных устройств, из-за большой экономической нагрузки на здравоохранение и негативного влияния на качество жизни непрерывно ведутся поиски новых возможностей лечения и профилактики СН. Развитие фибрилляции предсердий (ФП) у пациентов с ХСН значительно ухудшает прогноз течения заболевания и увеличивает смертность от всех причин. Внедрение в клиническую практику нового поколения устройств модуляции сердечной сократимости Optimizer Smart® является перспективным направлением в терапии пациентов с ХСН и ФП, не имеющих показаний или не получивших достаточного клинического эффекта от ресинхронизирующей терапии (СРТ).

Uskach T. M., Tereshchenko S. N., Pavlenko T. A., Zhiron I. V., Sapelnikov O. V., Akchurin R. S.

FSBO National Medical research center of cardiology of the Ministry of healthcare of the Russian Federation, Moscow, 3rd Cherepkovskaya 15a, Moscow 121552, Russia

POSSIBILITIES AND PERSPECTIVES OF USING CARDIAC CONTRACTILITY MODULATION IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE AND ATRIAL FIBRILLATION

Keywords: heart failure, atrial fibrillation, cardiac contractility modulation, optimizer

For citation: Uskach T. M., Tereshchenko S. N., Pavlenko T. A., Zhiron I. V., Sapelnikov O. V., Akchurin R. S. Possibilities and perspectives of using cardiac contractility modulation in patients with chronic heart failure and atrial fibrillation. Kardiologiya. 2019;59(2S):4–14

SUMMARY

Heart failure is one of the main health care problems all over the world. Although, there are many drugs with proven effectiveness and hi-tech devices, there is a continuous process of searching new possibilities in heart failure prophylaxis going on because of huge economic burden and impact on life quality. Developing of atrial fibrillation in heart failure patients increases the risks of hospitalization and all-cause mortality. Appearance of new Optimizer Smart® system of cardiac contractility modulation is a perspective way of treatment in patients with heart failure and atrial fibrillation, who are not a candidate or have not got a good result from cardiac resynchronization therapy (CRT).

Сердечная недостаточность (СН) на настоящий момент является одной из главных проблем здравоохранения, и уже была названа пандемией, так как во всем мире около 26 млн человек страдает этим заболеванием [1]. Несмотря на предпринимаемые меры по лечению и профилактике, заболеваемость СН в ближайшие 15 лет может вырасти в полтора раза, тогда как пятилетняя выживаемость пациентов остается на уровне 50%. В различных странах более 10% от всех затрат здравоохранения на ССЗ

приходятся на лечение ХСН, и по прогнозам экспертов данные затраты будут увеличиваться [2]. Из-за большой экономической нагрузки и влияния на качество жизни, помимо уже существующих медикаментозных препаратов (иАПФ и блокаторы рецепторов АП (БРА), β-АБ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, антагонисты рецепторов ангиотензина-неприлизина) и высокотехнологичных устройств (имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы (КВД), сердечная ресинхронизи-

рующая терапия (СРТ)), которые были созданы с целью уменьшения смертности и снижения прогрессирования заболевания, множество ресурсов мирового здравоохранения задействовано для поиска новых эффективных средств терапии СН.

Одной из основных сопутствующих патологий у пациентов с ХСН является фибрилляция предсердий (ФП). По данным различных популяционных исследований, до 20% всех пациентов с СН имеют ту или иную форму ФП [3–5]. Так, по данным Фрамингемского исследования [4], за более чем 38-летний период наблюдения было выявлено, что ХСН является одним из самых значимых факторов, предрасполагающих к развитию ФП, увеличивая вероятность возникновения данной аритмии в 6–8 раз по сравнению с общей популяцией.

Значительная часть пациентов с ХСН имеет сниженную ФВ ЛЖ и предрасположены к возникновению ФП вследствие нейрогуморальных изменений, а увеличенное давление наполнения ЛЖ ведет к дилатации левого предсердия и фиброзу, что ускоряет прогрессирование ФП. Развитие ФП у пациентов с тяжелой ХСН, по сравнению с пациентами с синусовым ритмом, ассоциировано с множеством негативных показателей течения СН [6] и увеличением частоты госпитализаций по поводу ее декомпенсации [7, 8]. Наличие ФП у пациентов с ХСН со сниженной ФВ может потенциально ухудшать симптомы СН по нескольким причинам. Так, известно, что потеря полноценной систолы предсердий приводит к уменьшению диастолического наполнения ЛЖ и, таким образом, снижению сердечного выброса. Другой причиной являются длительные периоды неконтролируемой тахисистолии у пациентов с ФП, которые могут приводить к обратимому снижению сократительной способности миокарда, получившей в литературе название «тахикардиомиопатии» [9, 10]. Также при персистирующей форме ФП структурные изменения предсердий могут приводить к дилатации кольца митрального клапана и развитию функциональной митральной регургитации, что ведет к снижению сердечного выброса. Еще одной потенциальной причиной ухудшения течения ХСН при развитии ФП может являться нерегулярность сокращений желудочков [11].

После оценки сопутствующих ФР и коморбидных состояний, в большинстве рандомизированных контролируемых исследований было показано, что ФП – это не просто фактор, усугубляющий клиническое течение заболевания, но и независимый предиктор смертности у пациентов с СН [12, 13]. Так, в многоцентровом исследовании MADIT II (The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II) (при анализе данных до момента имплантации КВД) было показано, что дебют ФП увеличивает смертность от всех причин в когорте пациентов с ХСН.

Наряду с увеличением средней продолжительности жизни в мире, заболеваемость ХСН и ФП в ближайшие годы, по мнению экспертов, будет неуклонно расти [14]. Данный факт делает крайне актуальной разработку новых подходов к профилактике и лечению данных заболеваний, что невозможно без глубокого понимания патофизиологических процессов, лежащих в их основе.

Молекулярные механизмы ХСН

Электромеханическое сопряжение кардиомиоцитов (ЭСК) – сложноорганизованный процесс электрического возбуждения клеток миокарда, состоящий из входа ионов кальция (Ca^{2+}) в клетку, их внутриклеточного транспорта, последующего укорочения саркомеров и сокращения миофибрилл [15]. Важность Ca^{2+} в сердечном сокращении была описана еще в классических экспериментах Ringer S. в 1883 г. [16]. Наиболее известным нейрогуморальным регулятором ЭСК является β -адренергическая система, состоящая из β -адренорецепторов (β -АР), адреналина и норадреналина, однако существуют и иные механизмы, такие как паракринная регуляция. К примеру, эндотелиальные клетки сердца являются хорошо известными физиологическими паракринными модуляторами кардиомиоцитов, осуществляя свое действие преимущественно через оксид азота и эндотелин-1. Более того, последние исследования показали, что и другие клетки сердца (например, фибробласты, патологические миофибробласты, мезенхимальные стволовые клетки) также могут влиять на ЭСК через паракринные механизмы: они секретируют простагландины, натрийуретические пептиды, АП, кинины, реактивные формы кислорода, пурины, нейрорегулин – 1, белок из семейства паратиреоидного гормона и множество иных активных веществ [17]. Важно отметить, что эти механизмы работают намного медленнее, чем β -адренергический путь, и больше отражают морфологическое состояние кардиомиоцита.

Электромеханическое сопряжение кардиомиоцитов – ключевой механизм, который связывает транспорт Ca^{2+} для активного сокращения и последующего расслабления клеток миокарда. После сверхпорогового возбуждения миоцита Ca^{2+} быстро входит в цитозоль клетки через активированные Ca^{2+} каналы L-типа. Этот входящий кальциевый ток запускает выход Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула (СР) через Ca^{2+} каналы, также известные как рианодиновые рецепторы (RyR2). После достижения критической концентрации и связывания Ca^{2+} с тропонином С запускается сокращение кардиомиоцита. В нормальной физиологии определенный процент Ca^{2+} из цитозоля кардиомиоцита в диастолу перемещается обратно в СР посредством SERCA (Ca^{2+} -АТФаза саркоплазматического ретикула), формируя «резервуар» для последующего цикла сокращения. Уменьшение

концентрации цитоплазматического Ca^{2+} прекращает сокращение и инициирует расслабление кардиомиоцита. Регуляция данного механизма через β -АР осуществляется следующим образом: связывание β -АР с норадреналином/адреналином приводит к активации гуанозинтрифосфат-связывающего протеина α , стимуляции аденилатциклазы (АЦ) и увеличению циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Увеличение внутриклеточного цАМФ ведет к активации протеинкиназы А (ПКА), которая, в свою очередь, фосфорилирует белки кальциевых каналов и, таким образом, увеличивает ток Ca^{2+} через Ca^{2+} -каналы L-типа и через RyR2-рецептор. В дополнении, ПКА фосфорилирует белок фосфоламбан, уменьшая его ингибирующее действие на SERCA и позволяет увеличить запасы Ca^{2+} внутри СР (рис. 1, адаптировано из [18]). В итоге ПКА фосфорилирует тропонин I, что улучшает расслабление кардиомиоцитов посредством уменьшения чувствительности филаментов к кальцию. Упрощенный механизм этого крайне сложного процесса сопряжения представлен на рисунке 2 (адаптировано из [17]).

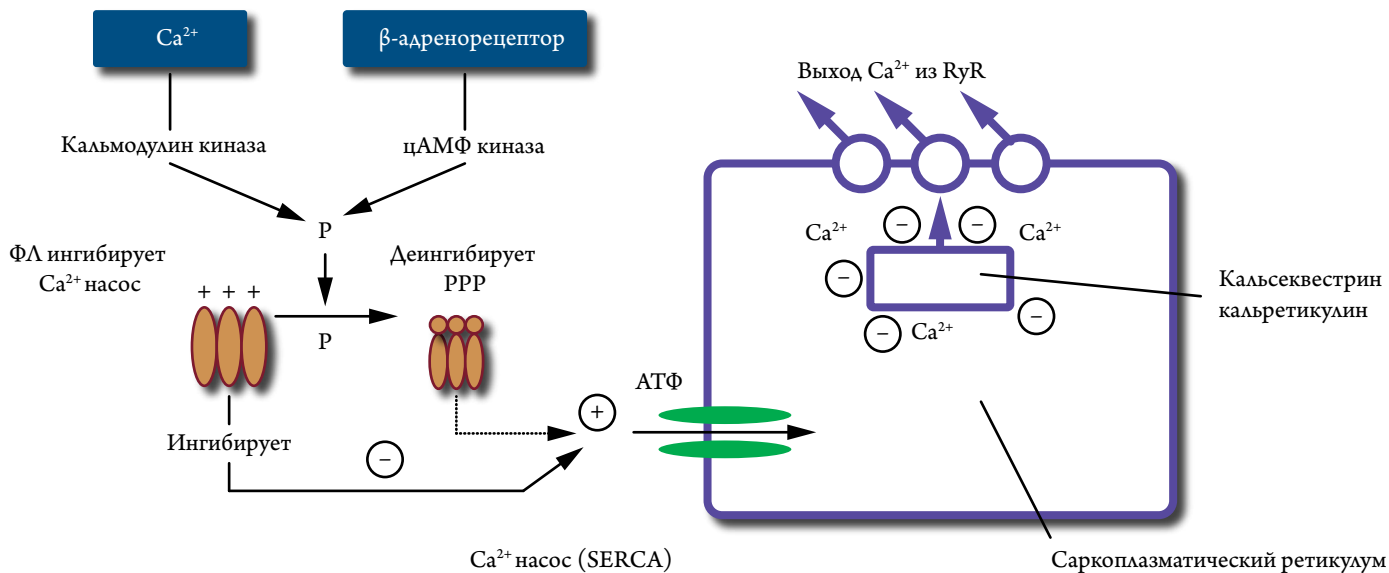
Одной из моделей развития СН является модель нарушения циркуляции Ca^{2+} , при которой патологическое изменение кальциевых токов приводит к снижению сердечной сократимости [15]. Среди механизмов этого процесса существует так называемая диастолическая «утечка» Ca^{2+} через поврежденные RyR2 рецепторы. Выход ионов Ca^{2+} из СР уменьшает количество Ca^{2+} , который может быть высвобожден в процессе активации

каналов в систолу, таким образом, ослабляя сокращение. Молекулярные механизмы «поломки» RyR2 на настоящий момент до конца не известны: некоторые ученые связывают «утечку» Ca^{2+} с фосфорилированием рецептора на уровне серина 2808 фосфокиназой A, другие – фосфорилированию на уровне серина 2814 другим ферментом – Ca^{2+} /кальмодулин-зависимой протеинкиназой II.

Еще одной патологией Ca^{2+} токов, которая может играть ключевую роль в развитии ХСН, является уменьшение экспрессии белка, кодирующего SERCA. Потеря функции SERCA насоса приводит к уменьшению количества высвобождаемого из СР Ca^{2+} во время систолы, и, как следствие, к систолической дисфункции ЛЖ и желудочковым тахикардиям. Нарушение функции SERCA также уменьшает количество и скорость удаления Ca^{2+} из цитоплазмы, вызывая диастолическую дисфункцию миокарда.

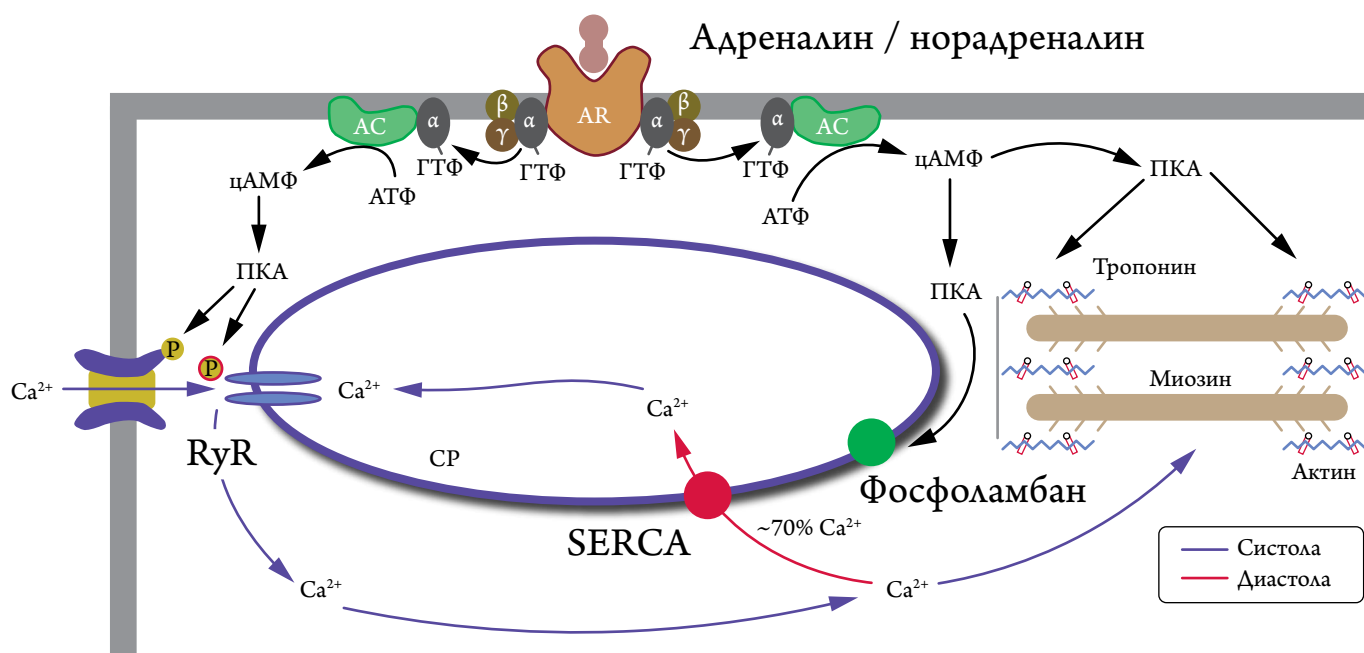
Другим механизмом изменения обмена Ca^{2+} при ХСН является нарушение функции и снижение экспрессии фосфоламбана. В дефосфорилированном состоянии фосфоламбан ингибирует SERCA. Стимуляция β -АР в норме вызывает фосфорилирование фосфоламбана и, таким образом, стимулирует SERCA, усиливая как сокращение, так и расслабление кардиомиоцита. Возникающее при ХСН уменьшение чувствительности β -АР миокарда снижает фосфорилирование фосфоламбана и опосредованно приводит к прогрессированию как систолической, так и диастолической дисфункции миокарда.

Рис. 1. Работа SERCA



Внутри саркоплазматического ретикулума (СР) Ca^{2+} прикрепляется к белку кальсеквестрину. Увеличение скорости возврата Ca^{2+} в СР увеличивает скорость расслабления (лузитронный эффект). Фосфоламбан при фосфорилировании снижает свое ингибирующее действия на Ca^{2+} насос, которое оказывает дефосфорилированная форма. Таким образом, захват Ca^{2+} увеличивается либо в ответ на увеличение цитозольного Ca^{2+} , либо в ответ на β -адренергическую стимуляцию, которая активизирует cАМФ-киназу.

Рис. 2. Механизм электромеханического сопряжения кардиомиоцитов



Особенности патофизиологии ФП при ХСН

Механизмы развития ФП зависят от того, является ли ФП идиопатической или возникает на фоне какого-либо структурного изменения сердца или соматического заболевания. Множество экспериментальных и клинических наблюдений показали, что как триггерные механизмы, так и электрофизиологический субстрат ФП у пациентов с ХСН отличается от пациентов без структурных заболеваний сердца [19].

Так, в исследованиях Chang S.L. с соавт. [20] было показано, что кардиомиоциты в легочных венах кроликов с ХСН имеют большую частоту возникновения поздних постдеполяризаций, чем в группе контроля, что может способствовать развитию ФП при СН.

Ремоделирование ионных каналов в предсердиях при ХСН приводит к более сбалансированному уменьшению входящих и выходящих токов, не изменяя или удлиняя потенциал действия (ПД) [21]. Это отличается от классической модели ФП с частыми сокращениями предсердий, где имеет место укорочение ПД. Таким образом, изменения тока ионов при ХСН не приводят к возникновению re-entry в предсердиях. Однако иные механизмы, такие как увеличение активности Na^+ - Ca^{2+} -насоса, могут приводить к возникновению постдеполяризаций, а также снижению экспрессии RyR2 и SERCA2, способствуют внутриклеточной перегрузке Ca^{2+} и потенцируют развитие ФП при ХСН. Еще одной причиной возникновения ФП при ХСН является развитие интерстициального фиброза в предсердиях. Так, имеются данные, что изменения внутриклеточных токов Ca^{2+} регулируют пролиферацию и транскрипцию фибробластов в коллаген-секретирующие миофибробласты

в предсердиях [22], что приводит к дисперсии проведения, формируя потенциальный субстрат re-entry. Именно на предотвращение процессов фиброза в настоящий момент направлена значительная часть медикаментозной терапии СН.

Возможности лечения пациентов с ХСН и ФП

Оптимизация медикаментозной терапии до сих пор является камнем преткновения ведения пациентов с ХСН со сниженной ФВ. Фармакотерапия включает в себя иАПФ и БРА, β -АБ, антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Также несколько лет назад в терапию ХСН был включен препарат сакубитрил/валсартан, который рекомендован пациентам с максимальной целевой дозой иАПФ и САД >100 мм рт.ст. Симптомным пациентам с ФВ ЛЖ 35% или менее, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, рекомендуется первичная профилактика внезапной смерти в виде имплантации КВД.

Лечение ХСН, сопровождающейся ФП, представляет собой определенные сложности. По сравнению с пациентами с синусовым ритмом, больные, страдающие ХСН и ФП, имеют худший прогноз течения заболевания [23], в связи с чем одной из терапевтических стратегий является контроль ритма у данной когорты пациентов. Однако до сих пор не определены оптимальные методы поддержания синусового ритма у пациентов с ХСН. Так, медикаментозное лечение антиаритмическими препаратами ограничено назначением амиодарона – препарата с множеством побочных эффектов, в особенности при его длительном применении; применения препаратов I класса и соталола у пациентов со сниженной ФВ необходимо избегать. Поскольку эффективность

медикаментозной антиаритмической терапии у пациентов с ХСН остается субоптимальной, достаточно перспективной стратегией лечения представляется катетерная абляция. Так, по результатам опубликованного в 2018 г. исследования CASTLE-AF (Catheter Ablation versus Standard Conventional Therapy in Patients with Left Ventricular Dysfunction and Atrial Fibrillation), было показано снижение смертности от всех причин и незапланированных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН в группе катетерной абляции. Однако множество дискуссий на тему дизайна данного исследования и критериев включения и исключения пациентов, возникших в научных кругах после публикации результатов, свидетельствуют о том, что для окончательного понимания позиции катетерной абляции в лечении ФП при ХСН необходимо дальнейшее проведение крупных рандомизированных исследований с репрезентативной выборкой пациентов [24].

Помимо имплантации КВД как устройства для профилактики внезапной сердечной смерти, с начала 1990-х годов в терапии СН стала широко применяться СРТ – кардиостимуляторы-ресинхронизаторы, в том числе с функцией дефибриллятора (СРТ-Д). Помимо этого, в терапию ХСН постепенно внедряются новые устройства: модуляторы сердечной сократимости [25], используемые с 2001 г., а также активаторы барорефлекса, первое клиническое применение которых было описано в 2008 г. [26].

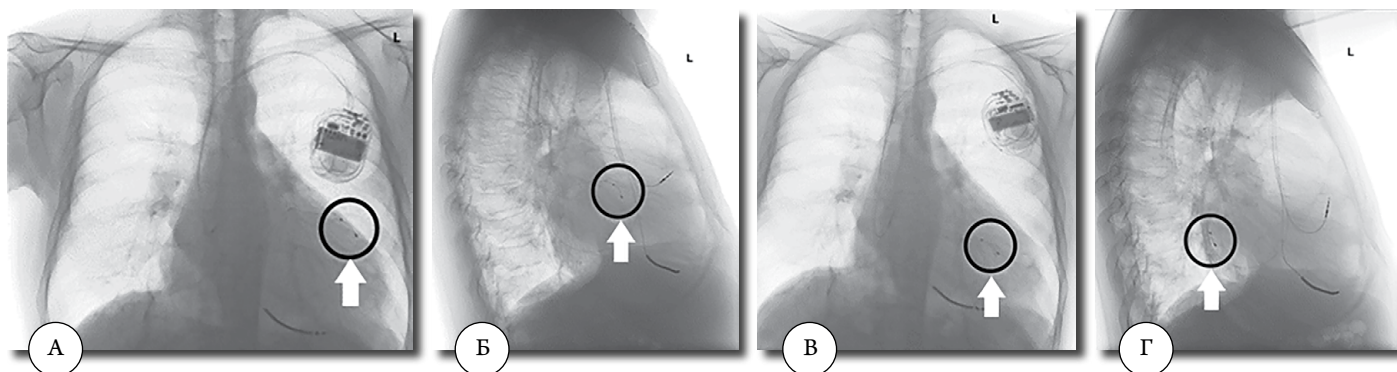
Согласно позиции европейских экспертов, имплантация СРТ показана пациентам с симптомной, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию, ХСН с ФВ $\leq 35\%$ и комплексом QRS ≥ 130 мс с целью улучшения клинического течения заболевания и снижения смертности [23]. В российских рекомендациях общества специалистов по СН, опубликованных в 2018 г. [27], показания к ресинхронизирующей терапии несколько ужесточены:

комплекс QRS должен быть не менее 130 мс при наличии блокады левой ножки и не менее 150 мс при блокаде правой ножки пучка Гиса и неспецифическом нарушении внутрижелудочковой проводимости. Для пациентов с ФП дополнительными критериями согласно европейским рекомендациям являются III–IV ФК по NYHA и возможность обеспечения бивентрикулярной стимуляции («захвата») [23], а согласно российским – ФК II–IV по NYHA, наличие блокады левой ножки пучка Гиса и так же возможность обеспечения бивентрикулярного захвата [27].

Основной идеей СРТ является устранение электрически-индуцированной механической диссинхронии миокарда (как межжелудочковой, так и между межжелудочковой перегородкой и задней стенкой ЛЖ). Диссинхрония приводит к усилению ремоделирования желудочков, снижению ФВ, увеличению степени митральной регургитации. Однако пул пациентов, которые могут являться потенциальными ответчиками на СРТ среди больных ХСН, не велик. Так, наибольший эффект от СРТ могут получить пациенты с полной блокадой левой ножки пучка Гиса, верифицированной по более строгим, чем классические, критериям: ширина комплекса QRS более 150 мс и «зазубренный» желудочковый комплекс [28]. Также критическим моментом в имплантации СРТ является позиция левожелудочкового электрода: стимуляция должна осуществляться с задней или задне-боковой части ЛЖ в базальной или средней трети, что не всегда возможно ввиду сложной анатомии коронарного синуса. Важность позиции левожелудочкового электрода продемонстрирована на рисунке 3 (адаптировано из [25]).

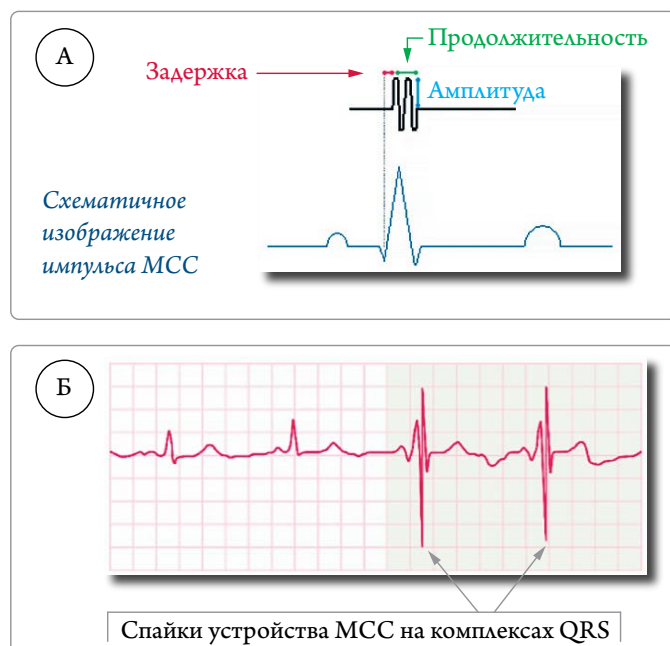
Необходимым значением ЛЖ стимуляции является значение более 98%, при меньшем значении отмечается рост смертности больных ХСН [29–31]. Главными факторами снижения ЛЖ стимуляции являются: неправильно запрограммированная атриовентрикулярная (АВ)

Рис. 3. Рентгенография грудной клетки у пациента неответчика на СРТ



Левожелудочковый электрод (выделен кругом) был имплантирован в переднюю позицию (А, Б). После перемещения электрода в заднебоковую позицию был достигнут клинический эффект от СРТ (В, Г).

Рис. 4. Модуляция сердечной сократимости: схематичное изображение импульса МСС (А) и артефакты стимула на ЭКГ (Б)



задержка, тахикардии, преимущественно ФП, и желудочковая экстрасистолия. По данным мета-анализа, включавшего в себя 80768 пациентов [32], у тех пациентов, чей процент бивентрикулярной стимуляции достигал 98% и более, неверно установленная АВ задержка являлась причиной потери желудочкового захвата в 34% случаев, предсердные тахикардии и ФП в 31%, а желудочковые экстрасистолы в 17% случаев. Основными причинами низкой эффективности СРТ при ФП являются высокая частота желудочковых сокращений и нерегулярный ритм, что может приводить к возникновению большого количества сливных и псевдосливных комплексов, и таким образом уменьшать процент эффективной бивентрикулярной стимуляции. Также ввиду отсутствия синхронизации с регулярным синусовым ритмом возможности подбора оптимальной межжелудочковой задержки (V-V) у данной группы пациентов становятся крайне ограниченными. Таким образом, у большинства пациентов с сохраненным АВ проведением адекватная бивентрикулярная стимуляция может быть достигнута только посредством абляции АВ соединения – вмешательства, рутинное использование которого при имплантации СРТ при ФП является крайне дискуссионным.

Модуляция барорецепторов является хорошо изученным методом в терапии пациентов с рефрактерной АГ. Стимуляция барорецепторов ведет к снижению тонуса симпатической и повышению тонуса парасимпатической нервной системы. Последняя значительно подавлена у пациентов с ХСН. Система Баростим (BarostimNeo®, CVRX) состоит из устройства, имплантируемого

в область грудной мышцы, и стимуляционного электрода, имплантируемого в область каротидного синуса (обычно справа). Первые положительные результаты метода были продемонстрированы в исследовании HOPE4HF (Hope for Heart Failure) [33]: у пациентов с баростимуляцией было достигнуто значительное улучшение показателей теста 6-мин ходьбы, качества жизни, ФК по NYHA. В настоящий момент начато рандомизированное исследование BeAT-HF (Baroreflex Activation Therapy® for Heart Failure) [34], а также немецкий многоцентровой регистр BiRD-HF-Register (DRKS00013297), результаты которых будут обнародованы не ранее 2021 года.

Модуляция сердечной сократимости

Модуляция сердечной сократимости (МСС) представляет собой нанесение импульсов высокой амплитуды (7,5 В длительностью 22 мс), не вызывающих возбуждение клеток, в абсолютный рефрактерный период желудочков [25] (рис. 4, адаптировано из [35]). Данная методика на рынке представлена устройством Optimizer® (Impulse Dynamics, Orangeburg, NY, USA). Последним поколением устройства является Optimizer Smart® с двумя желудочковыми электродами [36].

Развитие МСС как методики, применяемой в клинической практике, берет свое начало из поздних 1990-х годов. Однако ранее проводимые исследования на изолированных кардиомиоцитах с применением техники локальной фиксации потенциала уже в 1969 г. показали, что стимул, нанесенный в абсолютный рефрактерный период через электроды, расположенные внутри и снаружи клетки, увеличивает вход Ca^{2+} через мембрану клетки и улучшает сократимость кардиомиоцитов [37, 38]. В 2001 г. ученые обнаружили, что похожие эффекты возникают, даже если стимул нанесен только с наружной поверхности кардиомиоцита без использования внутриклеточного электрода [39]. В дальнейшем было продемонстрировано, что положительные результаты стимуляции могут быть достигнуты не только при локальном воздействии на клетку, но и при стимуляции большей поверхности с помощью стандартных электродов кардиостимулятора. Причем с помощью нанесения сигналов в абсолютный рефрактерный период кардиомиоцитов может быть увеличена сократимость не только поврежденного сердца, но и здорового миокарда [39].

Первое устройство МСС было имплантировано пациенту в 2001 г. [40, 41], а первое исследование терапевтических эффектов на людях выполнено в 2004 г. [42]. На настоящий момент более 3000 пациентов с ХСН получили устройство МСС, учитывая пациентов, включенных в мета-анализ Кокрановской базы данных, по результатам которого была доказана эффективность МСС в увеличе-

нии пикового потребления кислорода и улучшении качества жизни пациентов с ХСН [43].

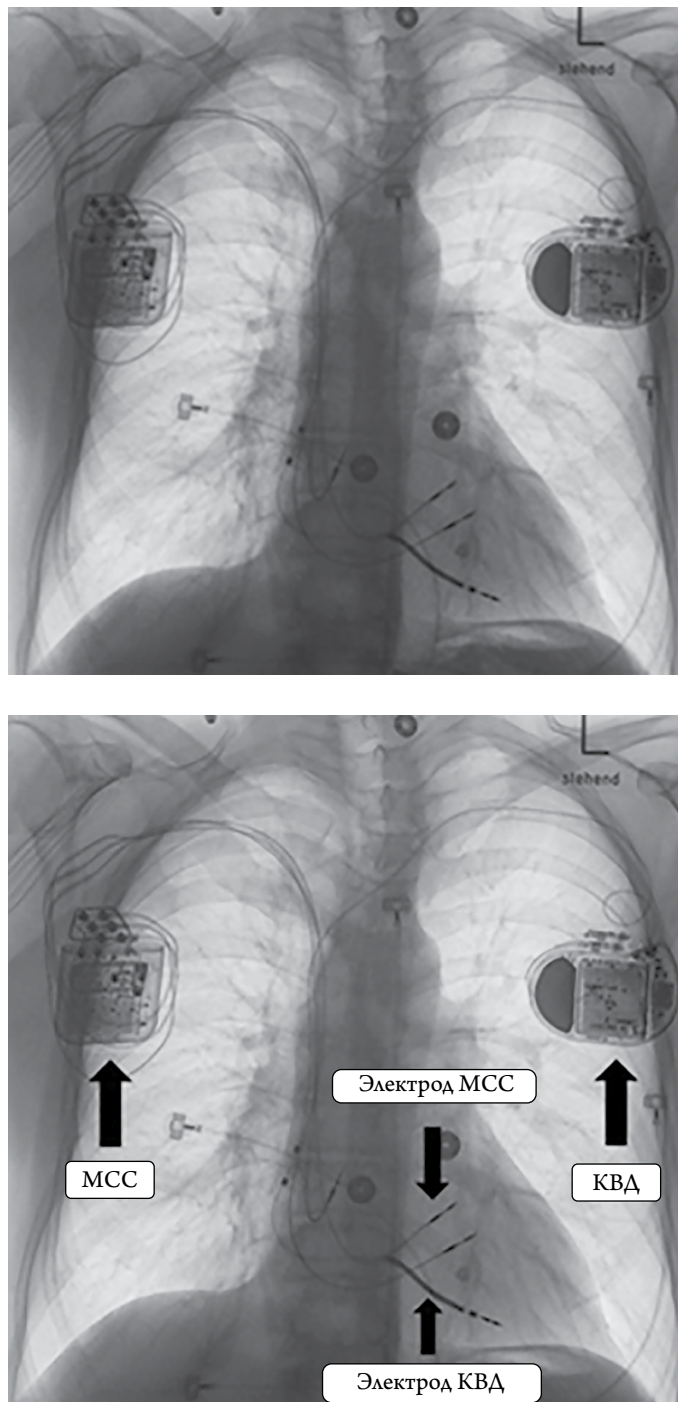
Большинство пациентов, которым имплантируется устройство МСС, так же имеют показания к имплантации КВД в рамках первичной или вторичной профилактики внезапной сердечной смерти. Так как КВД имплантируются преимущественно в левую грудную область, имплантация устройства МСС обычно происходит справа (рис. 5, адаптировано из [44]). Два электрода МСС имплантируются справа в среднюю треть МЖП. Так как многие пациенты, которым имплантируется устройство МСС, уже имеют КВД, необходимо соблюдать осторожность: электроды МСС должны располагаться хотя бы в 2 см от электрода КВД, чтобы исключить их взаимодействие во время стимуляции. В дополнение, в первых поколениях устройств МСС дополнительно имплантировался предсердный электрод [25].

Благодаря внедрению нового алгоритма стимуляции в настоящем поколении устройств Optimizer Smart® отсутствует необходимость детекции предсердной активности, вследствие чего МСС может быть предложена пациентам с ФП. Чтобы и дальше уменьшить количество имплантируемых электродов, было проведено пилотное исследование со стимуляцией одним правожелудочковым электродом – результаты группы с одноэлектродной стимуляцией оказались не хуже стандартного протокола МСС [45]. С целью уменьшения числа имплантируемых электродов, было продемонстрировано возможное сочетание устройства МСС и подкожного КВД, а также ожидается выход КВД с интегрированными функциями МСС [46].

Длительность стимуляции устройства МСС в течение дня составляет от 5 до 12 часов, причем небольшое рандомизированное исследование не показало значимых различий в эффективности стимуляции в зависимости от ее длительности [47]. Система Optimizer® имеет аккумулятор, что позволяет пациентам самостоятельно подзаряжать устройство 1 раз в неделю. Настоящие рекомендации европейского общества кардиологов по диагностике и лечению СН от 2016 г. упоминают МСС как терапевтическую опцию у некоторых пациентов с ХСН [23].

Механизм действия МСС включает в себя несколько ключевых моментов. Так, первым увеличивается показатель dp/dt ЛЖ (скорость увеличения давления в полости ЛЖ в начале систолы, один из показателей систолической функции ЛЖ), что не сопровождается увеличением потребления миокардом кислорода. Этот эффект обнаруживается сразу после начала стимуляции как *in vitro*, так и *in vivo* [48]: в проведенном экспериментальном исследовании у собак с СН МСС увеличивала ФВ ЛЖ всего через час после начала стимуляции [49]. Увеличение ФВ ЛЖ, ударного объема, dp/dt ЛЖ было подтверждено

Рис. 5. Рентгенография грудной клетки у пациента с имплантированным МСС и КВД



при дальнейшем наблюдении. Увеличение сократимости миокарда вследствие МСС предположительно обусловлено изменением содержания Ca^{2+} и влиянием фосфорилирования фосфоламбана в кардиомиоцитах.

В исследовании Imai M. с соавт. на собаках было продемонстрировано несколько возможных эффектов МСС [50]. Первым из них является то, что МСС быстро индуцирует изменения в экспрессии генов. Множество ранее выполненных исследований на *in vitro* моделях показали, что низкочастотные низкоинтенсивные электромагнитные поля могут в течение нескольких минут увеличить

экспрессию генов [51]. Предполагается, что электромагнитные поля могут усиливать реакции переноса электронов, которые, в свою очередь, стимулируют транскрипцию, взаимодействуя с электронами в ДНК (дестабилизируя водородные связи, соединяющие 2 цепи ДНК). Также имеются доказательства, что электромагнитные поля более эффективно стимулируют транскрипцию, когда их действие повторяется во времени в последовательностях, похожих на естественный ритм процесса, подвергающегося воздействию. Так, при МСС стимулы наносятся последовательно (несколько часов в день) и синхронно с естественными сердечными сокращениями [36]. Примером, демонстрирующим увеличение транскрипции генов под воздействием МСС, является работа Zhang F. соавт. [52], показавших увеличение экспрессии микроРНК и самого белка SERCA в группе ХСН и МСС по сравнению с группой ХСН. Однако изменения в экспрессии генов не могут вызывать быстрые изменения функции клеток, так как синтез белка занимает достаточно долгое время. В фундаментальных исследованиях [53] было продемонстрировано, что электромагнитные поля могут изменять ферментативные реакции: в ранее упомянутом исследовании Zhang F. с соавт. [52] также было обнаружено, что под действием МСС происходит усиленное фосфорилирование фосфоламбана в течение первых 2 часов от начала стимуляции. Фосфорилирование фосфоламбана увеличивает содержание Ca^{2+} в СР, усиливая активность и (или) аффинность SERCA к Ca^{2+} . В свою очередь, это увеличивает циркуляцию внутриклеточного Ca^{2+} и, таким образом, улучшает сократимость. Также изменения во внутриклеточных токах Ca^{2+} сами по себе связаны с изменениями в экспрессии генов различных белков [54].

Неотъемлемым элементом прогрессирования ХСН является развитие интерстициального фиброза миокарда. В исследовании Zhang F. с соавт. было продемонстрировано уменьшение миокардиального фиброза и отложения коллагена у кроликов с ХСН, подвергшихся терапии МСС, по сравнению с группой контроля [55]. Также в наблюдательных исследованиях у пациентов с ХСН и имплантированным устройством МСС отмечалось обратное ремоделирование измененной геометрии ЛЖ по данным 3D ЭхоКГ в течение 3-х месяцев наблюдения [36].

Таким образом, существуют несколько механизмов, благодаря которым МСС может улучшать функциональные свойства кардиомиоцитов как непосредственно после воздействия, так и в отсроченном периоде.

Эффекты МСС в клинической практике

МСС восстанавливает нормальную молекулярно-генетическую программу развития кардиомиоцитов и нормализует содержание Ca^{2+} в СР. Эти изменения быстро

возникают в области рядом с электродом, в дальнейшем, на протяжении месяцев, затрагивают все отделы сердца [56]. Первые наблюдательные клинические исследования показали быстрое увеличение dP/dt ЛЖ, а также воспроизводимость и клиническую безопасность эффектов МСС. Исследование FIX-CHF-4 [57] было первым рандомизированным двойным слепым перекрестным исследованием, включавшим 164 пациента с ФВ $<35\%$ и симптомной ХСН ФК II–III по NYHA. В течение фазы терапии отмечалось значительное улучшение пикового потребления кислорода и качества жизни [57]. Исследование FIX-HF-5 включало 428 пациентов с ФВ $\leq 35\%$, ХСН ФК II–III по NYHA, узким комплексом QRS и подобранной оптимальной медикаментозной терапией. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: группа с использованием МСС и группа контроля. Однако выбранная Food and Drug Administration (FDA) первичная конечная точка (изменение вентиляционного анаэробного порога хотя бы на 20% в течение 24 недель), которая никогда не оценивалась в других исследованиях по ХСН, не была достигнута. Отмечалось значительное улучшение пикового потребления кислорода и качества жизни у пациентов в группе МСС [58]. При дальнейшем анализе подгрупп пациенты с NYHA ФК III и ФВ $\geq 25\%$ продемонстрировали значительный эффект от МСС: в этой подгруппе были достигнуты все конечные точки [59]. В дальнейшем было выполнено несколько наблюдательных исследований с длительным периодом наблюдения, где в группах МСС было продемонстрировано улучшение ФК по NYHA, качества жизни, ФВ ЛЖ, снижение уровня NT-proBNP (N-концевого фрагмента мозгового натрийуретического пептида) [60–62]. В исследовании случай-контроль с 6-летним периодом наблюдения смертность от всех причин была ниже в группе МСС, данный эффект был особенно заметен у пациентов с ФВ от 25 до 40% [63].

При развитии ХСН у пациентов часто возникает замедление деполяризации желудочков, ведущее к увеличению ширины комплекса QRS, что ассоциируется с плохим прогнозом течения заболевания [64]. Проспективное исследование, включившее в себя 70 пациентов с ХСН и исходно нормальной шириной комплекса QRS, показало, что МСС препятствует расширению комплекса QRS на протяжении 3 лет наблюдения при сравнении с группой контроля [65]. Также было продемонстрировано положительное влияние МСС на клиническое состояние пациентов, являвшихся «неответчиками» на СРТ [66].

Возможности применения МСС у пациентов с ФП

Трудности подбора медикаментозной терапии у пациентов с ХСН и ФП, низкая эффективность СРТ и неудовлетворительные прогнозы течения заболевания у данной

категории больных требуют поиска новых эффективных методов терапии СН при ФП. Одним из таких методов является использование нового поколения устройств МСС Optimizer Smart®, не требующих имплантации предсердного электрода.

Первое клиническое исследование МСС у пациентов с ХСН со сниженной ФВ и постоянной ФП [67] было выполнено в 2014 г.: пятерым пациентам с ФП была произведена замена КВД или ЭКС на СРТ с запрограммированной низкой чувствительностью предсердного электрода, в связи с чем осуществлялась последовательная стимуляция предсердий с последующей бивентрикулярной стимуляцией. Устройство МСС воспринимало предсердный стимул как волны Р, что вело к нанесению желудочковых стимулов. На фоне данной терапии было достигнуто улучшение клинического состояния пациентов (снижение ФК по NYHA, уменьшение числа баллов по Миннесотскому опроснику качества жизни). В дальнейшем для устройств МСС был разработан алгоритм, не требующий детекции предсердной активности, внедренный в новое поколение устройств Optimizer (Optimizer Smart®). Продолжающееся на настоящий момент крупное исследование FIX-HF-SCA (протокол оценки Optimizer Smart System у пациентов с умеренной и тяжелой ХСН и ФВ 25–45%) не включает в себя пациентов с ФП. Однако уже появилось несколько самостоятельных клинических наблюдений различных центров по использованию МСС у пациентов с ФП. Так, в работе Клоппе А. с соавт. [68] было включено 19 пациентов со стандартными показаниями к МСС, 90% пациентов

имели ту или иную форму ФП. Пациентам имплантировалось устройство Optimizer Smart®, после чего период наблюдения составил 4 недели. Было отмечено значительное улучшение ФК по NYHA ($p < 0,001$), а также тенденция к улучшению качества жизни по данным опросника WHOQOL (опросник качества жизни, разработанный ВОЗ). Процент эффективной стимуляционной терапии составил более 90% вне зависимости от ритма предсердий. В единичных исследованиях, включавших небольшое количество пациентов с ФП [69], после имплантации Optimizer Smart® также была отмечена положительная динамика в виде незначительного увеличения ФВ ЛЖ и улучшения качества жизни.

Заключение

Сердечная недостаточность остается одной из главных проблем здравоохранения в мире. Непрерывно ведутся поиски новых возможностей лечения и профилактики данной нозологии. Развитие ФП у пациентов с ХСН значительно ухудшает прогноз течения заболевания и увеличивает смертность от всех причин. Внедрение в клиническую практику нового поколения устройств МСС Optimizer Smart® является перспективным направлением в терапии пациентов с ХСН и ФП, не имеющих показаний или не получивших достаточного клинического эффекта от СРТ. Для понимания возможностей модулирующих устройств у пациентов с СН и ФП необходимо проведение полноценных клинических исследований.

Конфликт интересов отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Ponikowski P, Anker SD, AlHabib KF, Cowie MR, Force TL, Hu S et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide: Addressing heart failure. ESC Heart Failure. 2014;1(1):4–25. DOI: 10.1002/ehf2.12005
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):e38–360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350
3. Rasoul D, Ziaei F, Shan S, Khan J, Bhayani R, Shakir S et al. 11 The Decennial Relationship between Heart Failure and Atrial Fibrillation – A Large Population Study. Heart. 2016;102(Suppl 6):A7.2–A8. DOI: 10.1136/heartjnl-2016-309890.11
4. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. JAMA. 1994;271(11):840–4. PMID: 8114238
5. De Ferrari GM, Klersy C, Ferrero P, Fantoni C, Salerno-Uriarte D, Manca L et al. Atrial fibrillation in heart failure patients: Prevalence in daily practice and effect on the severity of symptoms. Data from the ALPHA study registry. European Journal of Heart Failure. 2007;9(5):502–9. DOI: 10.1016/j.ejheart.2006.10.021
6. Pozzoli M, Cioffi G, Traversi E, Pinna GD, Cobelli F, Tavazzi L. Predictors of primary atrial fibrillation and concomitant clinical and hemodynamic changes in patients with chronic heart failure: a prospective study in 344 patients with baseline sinus rhythm. Journal of the American College of Cardiology. 1998;32(1):197–204. DOI: 10.1016/S0735-1097(98)00221-6
7. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, Cleland J, Hanrath P, Komajda M et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. European Heart Journal. 2005;26(13):1303–8. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi166
8. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, Hagemann A, Cleland JGF, Freemantle N et al. Effect of Cardiac Resynchronization on the Incidence of Atrial Fibrillation in Patients with Severe Heart Failure. Circulation. 2006;114(1):18–25. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.614560
9. Calvo N, Bisbal F, Guiu E, Ramos P, Nadal M, Tolosana JM et al. Impact of atrial fibrillation-induced tachycardiomyopathy in patients undergoing pulmonary vein isolation. International Journal of Cardiology. 2013;168(4):4093–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2013.07.017
10. Morris PD, Robinson T, Channer KS. Reversible heart failure: toxins, tachycardiomyopathy and mitochondrial abnormalities. Postgraduate Medical Journal. 2012;88(1046):706–12. DOI: 10.1136/postgradmedj-2011-130698
11. Daoud EG, Weiss R, Bahu M, Knight BP, Bogun F, Goyal R et al. Effect of an irregular ventricular rhythm on cardiac output. The American Journal of Cardiology. 1996;78(12):1433–6. PMID: 8970422
12. Olsson LG, Swedberg K, Ducharme A, Granger CB, Michelson EL, McMurray JJV et al. Atrial fibrillation and risk of clinical events in chronic

- heart failure with and without left ventricular systolic dysfunction: results from the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(10):1997–2004. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.01.060
13. Zareba W, Piotrowicz K, McNitt S, Moss AJ. Implantable Cardioverter-Defibrillator Efficacy in Patients with Heart Failure and Left Ventricular Dysfunction (from the MADIT II Population). *The American Journal of Cardiology*. 2005;95(12):1487–91. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.02.021
 14. Liang JJ, Callans DJ. Ablation for Atrial Fibrillation in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Cardiac Failure Review*. 2018;4(1):1. DOI: 10.15420/cfr.2018.3:1
 15. Braunwald E. Heart failure. *JACC*. Heart failure. 2013;1(1):1–20. DOI: 10.1016/j.jchf.2012.10.002
 16. Ringer S. A further Contribution regarding the influence of the different Constituents of the Blood on the Contraction of the Heart. *The Journal of Physiology*. 1883;4(1):29–42.3. PMID: 16991336
 17. Mayourian J, Ceholski DK, Gonzalez DM, Cashman TJ, Sahoo S, Hajjar RJ et al. Physiologic, Pathologic, and Therapeutic Paracrine Modulation of Cardiac Excitation-Contraction Coupling. *Circulation Research*. 2018;122(1):167–83. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.117.311589
 18. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9th ed. -Philadelphia: Saunders; Editors: Braunwald, E, Bonow, RO 2012.-1961p. ISBN 978-1-4377-0398-6
 19. Wanwarang W, Shin-Ann Chen. Atrial Fibrillation Pathophysiology Heart Failure. *The Journal of innovations in cardiac rhythm management*. [Internet] 2012. Available at: <http://www.innovationsincrm.com/cardiac-rhythm-management/2012/july/300-atrial-fibrillation-pathophysiology-heart-failure>
 20. Chang S-L, Chen Y-C, Yeh Y-H, Lin Y-K, Wu T-J, Lin C-I et al. Heart Failure Enhanced Pulmonary Vein Arrhythmogenesis and Dysregulated Sodium and Calcium Homeostasis with Increased Calcium Sparks. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2011;22(12):1378–86. DOI: 10.1111/j.1540-8167.2011.02126.x
 21. Nattel S. Ionic determinants of atrial fibrillation and Ca²⁺ channel abnormalities : cause, consequence, or innocent bystander? *Circulation Research*. 1999;85(5):473–6. PMID: 10473677
 22. Heijman J, Voigt N, Nattel S, Dobrev D. Cellular and Molecular Electrophysiology of Atrial Fibrillation Initiation, Maintenance, and Progression. *Circulation Research*. 2014;114(9):1483–99. DOI: 10.1161/CIRCRESA-HA.114.302226
 23. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
 24. Packer M, Kowey PR. Building Castles in the Sky: Catheter Ablation in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Heart Failure. *Circulation*. 2018;138(8):751–3. DOI: 10.1161/CIRCULATIONA.118.034583
 25. Duncker D, Veltmann C. Device therapy in heart failure with reduced ejection fraction—cardiac resynchronization therapy and more. *Herz*. 2018;43(5):415–22. DOI: 10.1007/s00059-018-4710-6
 26. Schwartz PJ, De Ferrari GM, Sanzo A, Landolina M, Rordorf R, Raineri C et al. Long term vagal stimulation in patients with advanced heart failure First experience in man. *European Journal of Heart Failure*. 2008;10(9):884–91. DOI: 10.1016/j.ejheart.2008.07.016
 27. Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Begrambekova Yu. L., Vasyuk Yu. A., Garganeeva A. A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(S6):8–164. [Russian: Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(S6):8–164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
 28. Bryant AR, Wilton SB, Lai MP, Exner DV. Association between QRS duration and outcome with cardiac resynchronization therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Electrocardiology*. 2013;46(2):147–55. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2012.12.003
 29. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace*. 2012;14(10):1490–7. DOI: 10.1093/europace/eus193
 30. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(4):355–60. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.09.043
 31. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, Gilliam FR, Heidenreich PA, Seth M et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm*. 2011;8(9):1469–75. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.04.015
 32. Cheng A, Landman SR, Stadler RW. Reasons for loss of cardiac resynchronization therapy pacing: insights from 32 844 patients. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. 2012;5(5):884–8. DOI: 10.1161/CIRCEP.112.973776
 33. Abraham WT, Zile MR, Weaver FA, Butter C, Ducharme A, Halbach M et al. Baroreflex Activation Therapy for the Treatment of Heart Failure with a Reduced Ejection Fraction. *JACC: Heart Failure*. 2015;3(6):487–96. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.02.006
 34. Barostim Neo® - Baroreflex Activation Therapy® for Heart Failure - Full Text View - ClinicalTrials.gov. [Internet] Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02627196>
 35. Borggrefe M, Burkhoff D. Clinical effects of cardiac contractility modulation (CCM) as a treatment for chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(7):703–12. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs078
 36. Impulse Dynamics – Innovative HF Therapy Solution. Av. at: <https://www.impulse-dynamics.com/int/>.
 37. Wood EH, Heppner RL, Weidmann S. Inotropic Effects of Electric Currents. *Circulation Research*. 1969;24(3):409–45. DOI: 10.1161/01.RES.24.3.409
 38. Antoni H, Jacob R, Kaufmann R. Mechanical response of the frog and mammalian myocardium to changes in the action potential duration by constant current pulses. *Pflügers Archiv European Journal of Physiology*. 1969;306(1):33–57. DOI: 10.1007/BF00586610
 39. Sabbah HN, Haddad W, Mika Y, Nass O, Aviv R, Sharov VG et al. Cardiac contractility modulation with the impulse dynamics signal: studies in dogs with chronic heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2001;6(1):45–53. PMID: 11248767
 40. Pappone C, Vicedomini G, Salvati A, Meloni C, Haddad W, Aviv R et al. Electrical modulation of cardiac contractility: clinical aspects in congestive heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2001;6(1):55–60. PMID: 11248768
 41. Pappone C, Rosanio S, Burkhoff D, Mika Y, Vicedomini G, Augello G et al. Cardiac contractility modulation by electric currents applied during the refractory period in patients with heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *The American Journal of Cardiology*. 2002;90(12):1307–13. DOI: 10.1016/S0002-9149(02)02868-0
 42. Stix G. Chronic electrical stimulation during the absolute refractory period of the myocardium improves severe heart failure. *European Heart Journal*. 2004;25(8):650–5. DOI: 10.1016/j.ehj.2004.02.027
 43. Giallauria F, Vigorito C, Piepoli MF, Stewart Coats AJ. Effects of cardiac contractility modulation by non-excitatory electrical stimulation on exercise capacity and quality of life: An individual patient's data meta-analysis of randomized controlled trials. *International Journal of Cardiology*. 2014;175(2):352–7. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.06.005
 44. Bellmann B, Roser M, Muntean BG. A defective implanted defibrillator or not - that is the question! *Kerala Heart Journal*. 2016;5(2):<http://keralahartjournal.in/ojs/index.php/KHJ/article/view/61>

45. Röger S, Said S, Kloppe A, Lawo T, Emig U, Rousso B et al. Cardiac contractility modulation in heart failure patients: Randomized comparison of signal delivery through one vs. two ventricular leads. *Journal of Cardiology*. 2017;69(1):326–32. DOI: 10.1016/j.jcc.2016.06.015
46. Kuschyk J, Stach K, Tülümen E, Rudic B, Liebe V, Schimpf R et al. Subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator: First single-center experience with other cardiac implantable electronic devices. *Heart Rhythm*. 2015;12(11):2230–8. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.06.022
47. Kloppe A, Mijic D, Schiedat F, Bogossian H, Mügge A, Rousso B et al. A randomized comparison of 5 versus 12 hours per day of cardiac contractility modulation treatment for heart failure patients: A preliminary report. *Cardiology Journal*. 2016;23(1):114–9. DOI: 10.5603/CJ.a2015.0073
48. Burkhoff D, Shemer I, Felzen B, Shimizu J, Mika Y, Dickstein M et al. Electric currents applied during the refractory period can modulate cardiac contractility in vitro and in vivo. *Heart Failure Reviews*. 2001;6(1):27–34. PMID: 11248765
49. Morita H, Suzuki G, Haddad W, Mika Y, Tanhehco EJ, Sharov VG et al. Cardiac contractility modulation with nonexcitatory electric signals improves left ventricular function in dogs with chronic heart failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2003;9(1):69–75. DOI: 10.1054/jcaf.2003.8
50. Imai M, Rastogi S, Gupta RC, Mishra S, Sharov VG, Stanley WC et al. Therapy with Cardiac Contractility Modulation Electrical Signals Improves Left Ventricular Function and Remodeling in Dogs with Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(21):2120–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.10.082
51. Blank M, Goodman R. Initial interactions in electromagnetic field-induced biosynthesis. *Journal of Cellular Physiology*. 2004;199(3):359–63. DOI: 10.1002/jcp.20004
52. Zhang F-F, Qi X-Y, Li Y-X, Dang Y, Liu H-L, Yuan H-B et al. Cardiac contractility modulation improves cardiac function in a rabbit model of chronic heart failure. 2017;28(4):1894–9
53. Blank M. Protein and DNA Reactions Stimulated by Electromagnetic Fields. *Electromagnetic Biology and Medicine*. 2008;27(1):3–23. DOI: 10.1080/15368370701878820
54. Marban E, Koretsune Y. Cell calcium, oncogenes, and hypertrophy. *Hypertension*. 1990;15(6 pt 1):652–8. DOI: 10.1161/01.HYP.15.6.652
55. Zhang F, Dang Y, Li Y, Hao Q, Li R, Qi X. Cardiac Contractility Modulation Attenuate Myocardial Fibrosis by Inhibiting TGF- β 1/Smad3 Signaling Pathway in a Rabbit Model of Chronic Heart Failure. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016;39(1):294–302. DOI: 10.1159/000445624
56. Butter C, Rastogi S, Minden H-H, Meyhöfer J, Burkhoff D, Sababeh HN. Cardiac Contractility Modulation Electrical Signals Improve Myocardial Gene Expression in Patients with Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(18):1784–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.01.036
57. Borggrefe MM, Lawo T, Butter C, Schmidinger H, Lunati M, Pieske B et al. Randomized, double blind study of non-excitatory, cardiac contractility modulation electrical impulses for symptomatic heart failure. *European Heart Journal*. 2008;29(8):1019–28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn020
58. Kadish A, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N et al. A randomized controlled trial evaluating the safety and efficacy of cardiac contractility modulation in advanced heart failure. *American Heart Journal*. 2011;161(2):329–337.e2. DOI: 10.1016/j.ahj.2010.10.025
59. Abraham WT, Nademanee K, Volosin K, Krueger S, Neelagaru S, Raval N et al. Subgroup Analysis of a Randomized Controlled Trial Evaluating the Safety and Efficacy of Cardiac Contractility Modulation in Advanced Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure*. 2011;17(9):710–7. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.05.006
60. Schau T, Seifert M, Meyhofer J, Neuss M, Butter C. Long-term outcome of cardiac contractility modulation in patients with severe congestive heart failure. *Europace*. 2011;13(10):1436–44. DOI: 10.1093/europace/eur153
61. Kuschyk J, Roeger S, Schneider R, Streitner F, Stach K, Rudic B et al. Efficacy and survival in patients with cardiac contractility modulation: Long-term single center experience in 81 patients. *International Journal of Cardiology*. 2015;183:76–81. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.12.178
62. Kloppe A, Lawo T, Mijic D, Schiedat F, Muegge A, Lemke B. Long-term survival with Cardiac Contractility Modulation in patients with NYHA II or III symptoms and normal QRS duration. *International Journal of Cardiology*. 2016;209:291–5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.02.001
63. Liu M, Fang F, Luo XX, Shlomo B-H, Burkhoff D, Chan JYS et al. Improvement of long-term survival by cardiac contractility modulation in heart failure patients: A case-control study. *International Journal of Cardiology*. 2016;206:122–6. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.01.071
64. Grigioni F, Carinci V, Boriani G, Bracchetti G, Potena L, Magnani G et al. Accelerated QRS widening as an independent predictor of cardiac death or of the need for heart transplantation in patients with congestive heart failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2002;21(8):899–902. PMID: 12163090
65. Röger S, Michels J, Heggemann F, Stach K, Rousso B, Borggrefe M et al. Long term impact of cardiac contractility modulation on QRS duration. *Journal of Electrocardiology*. 2014;47(6):936–40. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2014.08.011
66. Nagele H, Behrens S, Eisermann C. Cardiac contractility modulation in non-responders to cardiac resynchronization therapy. *Europace*. 2008;10(12):1375–80. DOI: 10.1093/europace/eun257
67. Abi-Samra F, Gutterman D. Cardiac contractility modulation: a novel approach for the treatment of heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2016;21(6):645–60. DOI: 10.1007/s10741-016-9571-6
68. Kloppe A, Boesche L, Aweimer A, Ewers A, Schoene D, Patsalis P et al. Acute and short term safety and feasibility of the new OPTIMIZER SMART-system: Is it reasonable to avoid an atrial lead? *EP Europace*. 2018;20(suppl_1):i48–i48. DOI: 10.1093/europace/euy015.128
69. Revishvili A. Sh., Artyukhina E. A., Amiraslanov A. Yu., Vaskovsky V. A., Yashkov M. V., Kuptsov V. V. et al. The first experience of treatment of patients with chronic heart failure using cardiac contractility modulation device. *Journal of arrhythmology*. 2017;(90):12–8. [Russian: Ревишвили А. Ш., Артюхина Е. А., Амирасланов А. Ю., Васковский В. А., Яшков М. В., Купцов В. В., Ожерельева М. В. Первый опыт лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью методом имплантации устройств, модулирующих сокращения сердца. *Вестник аритмологии*. 2017;(90):12–8]

Материал поступил в редакцию 17/08/2018

Беграмбекова Ю. А., Каранадзе Н. А., Орлова Я. А.

«МНОЦ МГУ им. М. В. Ломоносова», 119192, Москва, Ломоносовский пр-кт, д. 27, корп. 10

НАРУШЕНИЯ СИСТЕМЫ ДЫХАНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ключевые слова: ХСН, ПД, легочная гипертензия, диафрагма, хеморецепторы, метабоорефлекс вдоха

Ссылка для цитирования: Беграмбекова Ю. А., Каранадзе Н. А., Орлова Я. А.

Нарушения системы дыхания при хронической сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2019;59(52):15–24

РЕЗЮМЕ

В обзоре обсуждаются механизмы развития патологии системы внешнего дыхания у пациентов с ХСН, в частности, различные варианты периодического дыхания, легочная гипертензия вследствие патологии левых камер сердца и ремоделирование дыхательной мускулатуры. Обсуждается роль хемо- и барорецепторов каротидной зоны, а также гиперактивации метабоорефлекса дыхания в развитии патологии системы внешнего дыхания и опосредованном усугублении сердечной недостаточности.

Begrambekova Yu. L., Karanadze N. A., Orlova Ya. A.

Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center, Lomonosovskii prospect 27–10, Moscow 119192

ALTERATIONS OF THE RESPIRATORY SYSTEM IN HEART FAILURE

Keywords: CHF, periodic respiration, pulmonary hypertension, diaphragm, chemoreceptors, metaboreflex

For citation: Begrambekova Yu. L., Karanadze N. A., Orlova Ya. A.

Alterations of the respiratory system in heart failure. *Kardiologiya*. 2019;59(52):15–24

SUMMARY

The review discusses mechanisms for the development of the pathology of the respiratory system in patients with CHF, such as various types of periodic respiration, pulmonary hypertension due to the pathology of the left chambers of the heart, and remodeling of the respiratory musculature. The role of chemo- and baroreceptors of the carotid zone, as well as the hyperactivation of the respiratory muscle metaboreflex in the development of the pathology of the respiratory system, and the mediated exacerbation of CHF are discussed.

Хроническая СН – это синдром, развивающийся в результате нарушения способности сердца к наполнению и/или опорожнению, протекающий в условиях нарушения баланса вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогормональных систем; сопровождающийся неадекватной перфузией органов и тканей организма и проявляющийся комплексом симптомов: одышкой, слабостью, сердцебиением, повышенной утомляемостью и задержкой жидкости в организме (отечным синдромом). Данное определение ХСН, изложенное в Рекомендациях общества специалистов по СН [1], раскрывает мультиорганный и мультисистемный характер патологических изменений, свойственных этому тяжелому заболеванию. Развивающиеся в ходе прогрессирования ХСН нарушения гемодинамики, хроническая ишемия органов и тканей, а также гиперактивация нейрогормонов приводят к патологическому ремоделированию практически всех органов и систем организма [2, 3].

Сердечно-сосудистая система и система внешнего дыхания (СВД) находятся в тесном функциональ-

ном взаимодействии. Неудивительно, что одышка в покое и/или при физической нагрузке становится одним из основных и наиболее ранних симптомов ХСН. Феномен одышки является отражением многогранных адаптивных, а по мере прогрессирования заболевания дезадаптивных изменений СВД. Эти изменения включают: гиперактивацию хеморецепторов каротидной зоны (ХРКЗ) с последующим подавлением чувствительности барорецепторов [4, 5], застойные явления в легочных сосудах, их растяжение и интерстициальный отек [6, 7], снижение эластичности ткани легких и хроническое перенапряжение дыхательной мускулатуры (ДМ) вследствие увеличения резистентности дыхательных путей [8], саркопенические изменения ДМ [9–11]. Описанные патологические процессы с течением времени могут приводить к развитию ряда патологических состояний. Пациенты с ХСН могут страдать различными вариантами периодического дыхания (ПД) [12], у них может развиваться особый вид легочной гипертензии (ЛГ) вследствие патологии левых камер сердца – 2-я группа

клинической классификации легочной гипертензии [7], а также саркопенические изменения ДМ, прежде всего диафрагмы [13]. Все три нарушения СВД имеют тесные патофизиологические и причинно-следственные связи (рис. 1), а преобладание у конкретного больного клинических проявлений того или иного состояния может зависеть от генетической предрасположенности, длительности ХСН, сопутствующих заболеваний [14, 15].

К сожалению, на сегодняшний день не существует медикаментозных или инструментальных методов лечения ни одного из вышеописанных синдромов. Препараты, используемые для лечения легочной артериальной гипертензии (ЛАГ), как правило, не могут применяться у пациентов с ХСН [16]. Использование метода адаптивной сервовентиляции у пациентов с ХСН и центральным апноэ сна приводило к повышению риска общей и сердечно-сосудистой смертности [17]. Несмотря на активный поиск медикаментозных путей борьбы с саркопенией у пациентов с ХСН, ни один из методов лечения в настоящее время не рекомендован к применению. Нарушения нормальной функции дыхания усугубляют энергетический дефицит и опосредованно способствуют усугублению нарушения толерантности к физическим нагрузкам [18]. Кроме того, они негативным образом влияют на психоэмоциональное состояние пациентов и ухудшают прогноз [16, 19–21]. Таким образом, понимание патофизиологических механизмов, лежащих в основе нарушений СВД при ХСН, и поиск терапевтических возможностей для их коррекции или хотя бы замедления

прогрессирования представляются чрезвычайно актуальными.

Нарушения периодичности дыхания при ХСН

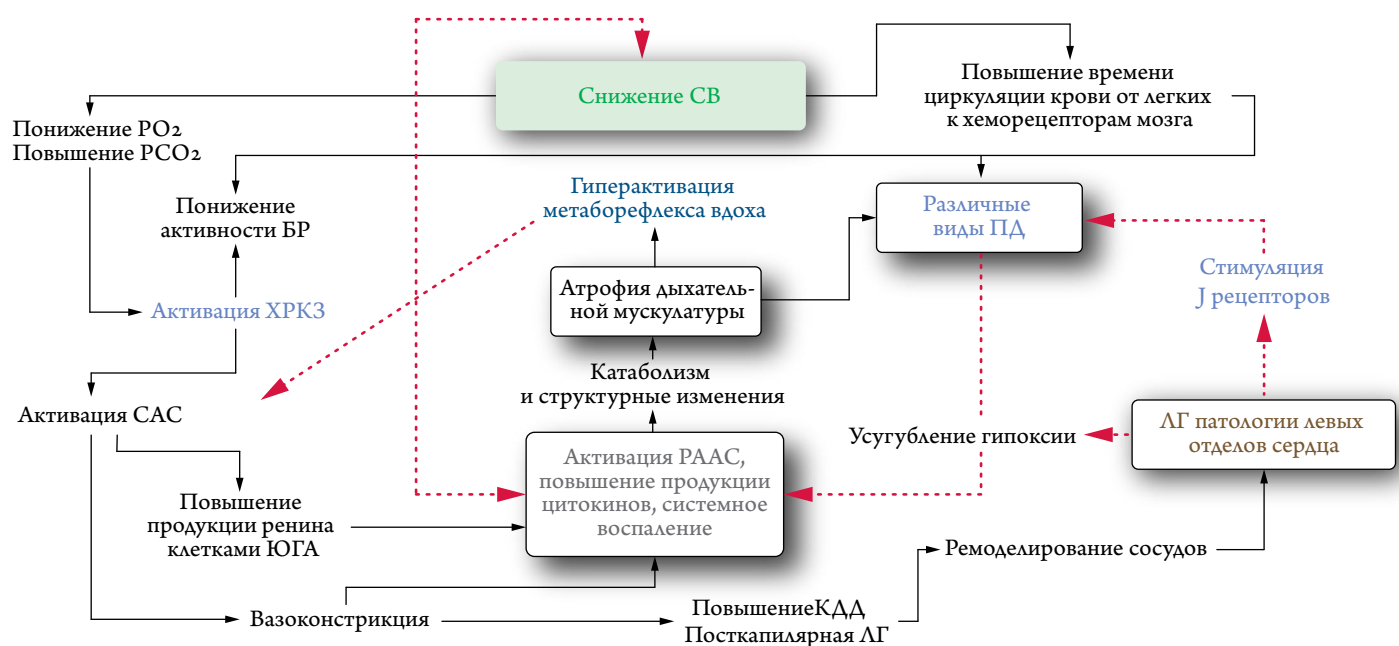
К наиболее распространенным нарушениям со стороны системы дыхания у пациентов с ХСН относятся различные виды ПД. ПД характеризуется циклическими изменениями легочной вентиляции, которые могут сопровождаться периодами апноэ. Эти виды нарушения дыхания могут наблюдаться во время сна, в состоянии покоя и при физической нагрузке.

Механизмы возникновения различных видов ПД при ХСН включают:

- удлинение времени циркуляции крови от легких к хеморецепторам мозга с соответствующим замедлением процессов гуморальной активации дыхательного центра;
- увеличение чувствительности хеморецепторов к изменениям парциального давления кислорода и углекислого газа;
- подавление активности барорецепторов;
- гиперстимуляцию юстакаротидных рецепторов вследствие пре- и посткапиллярной ЛГ/отека легких;
- нарушения импульсов от рецепторов растяжения в легочной ткани;
- нарушения тормозящего влияния от механорецепторов мышечной ткани ДМ.

Нарушения дыхания во время сна, по данным Oldenburg и соавт., обследовавшим 657 стабильных пациентов

Рис. 1. Патогенез нарушений дыхательной системы



БР – барорецепторы; ХРКЗ – хеморецепторы каротидной зоны; ЛГ – легочная гипертензия; САС – симпто-адреналовая система; ПД – периодическое дыхание; ЮГА – юстакломерулярный аппарат; КДД – конечное диастолическое давление.

с ХСН (ФК II–IV), встречались у 70% и у 82% пациентов с неишемической и ишемической этиологией ХСН ($p<0,05$). При этом центральное апноэ во время сна (ЦАС) встречалось у 32% и 46% пациентов с неишемической и ишемической этиологией ХСН, обструктивное апноэ во время сна – в 38 и 36% случаев при неишемической и ишемической этиологии ХСН [22].

Периодическое дыхание в состоянии покоя, сопровождающееся периодами апноэ (дыхание Чейн-Стокса), связано с неблагоприятным прогнозом пациентов [23–25]. В исследовании Brak и соавт. ПД во время сна отмечалось у 62% пациентов с выраженной СН, у 16% пациентов ПД также наблюдалось в течение дня. Пациенты с эпизодами ПД в течение $\geq 10\%$ дневного времени имели более высокий риск смерти, скорректированный по возрасту, полу, ФВ ЛЖ и уровню мозгового натрийуретического пептида, по сравнению с пациентами, у которых эпизоды ПД в дневное время занимали $<10\%$ (ОР – 3,8; 95% ДИ от 1,1 до 12,7; $p<0,05$) [26].

В последние годы, в связи с более широким внедрением в практику кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ), внимание исследователей привлекло периодическое (или осцилляторное) дыхание нагрузки, вероятно, более раннее проявление нарушений периодичности дыхания. В отличие от других видов ПД (дыхания Чейн-Стокса и ЦАС) нагрузочное осцилляторное дыхание не сопровождается периодами апноэ. Такое нарушение дыхания регистрировалось у 19% пациентов во время КПНТ и коррелировало с тяжестью СН [8]. Как и ЦАС, спровоцированное физической нагрузкой, ПД связано с повышением активности симпатической нервной системы [27]. В недавно проведенных исследованиях показано, что эти нарушения дыхания также являются предиктором неблагоприятного прогноза пациентов [28]. У пациентов с различными видами ПД наблюдаются более выраженные нарушения диффузии газов через альвеолярно-капиллярный барьер [29].

Физиологический контроль дыхания базируется на механизме обратного ответа, заключающегося в активации хеморецепторов дыхательного центра в ответ на гуморальные стимулы (изменения концентрации кислорода и углекислого газа) и нервные стимулы, исходящие от периферических хеморецепторов сердечно-сосудистой системы (рефлекс Гейманса), проприорецепторов ДМ, кашлевых рецепторов и юстаккапиллярных («J»-рецепторов), расположенных в непосредственной близости от капилляров малого круга кровообращения и реагирующих на повышение давления в них, а также от рецепторов коры головного мозга. Морфологической структурой, в которой происходит взаимодействие дыхательной и сердечно-сосудистой системы на центральном уровне, является ядро солитарного тракта ретикулярной

КАПОТЕН

СКОРАЯ ПОМОЩЬ ГИПЕРТОНИКУ



ПН 013055/01

На правах рекламы

- 1 Показан большинству гипертоников при внезапном повышении артериального давления¹
- 2 Быстро снижает артериальное давление в течение 30 минут¹
- 3 Включен в Стандарты лечения как препарат первой помощи при высоком артериальном давлении²

Информация для медицинских и фармацевтических работников

АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область. Ногинский район, г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон / факс (495) 702-95-03
www.akrikhin.ru

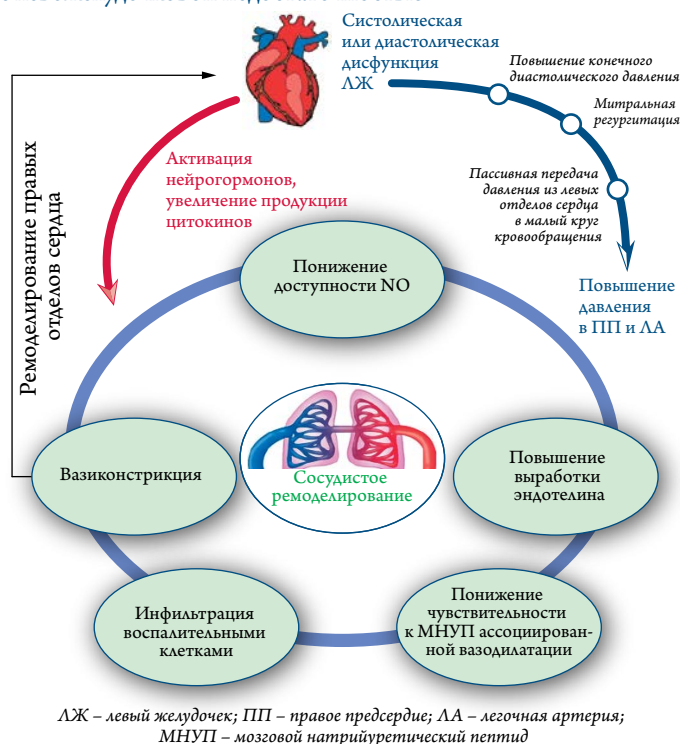
¹Гипертонические кризы / Под ред. С.Н. Терещенко, Н.В. Плаунова. – М.: Медпресс-информ, 2013. – С. 21–23.

²Приказ №1513и от 24 декабря 2012 года «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при болезнях, характеризующихся повышенным кровяным давлением» зарегистрирован в Министерстве юстиции 27.02.2013, №27355

формации продолговатого мозга [7, 11]. В этой зоне происходит обработка сигналов, которые приходят из общих рецептурных областей, располагающихся в области бифуркации сонной артерии (зона каротидного синуса, каротидная зона) и в легких.

В последние годы активно изучается роль гиперактивации ХРКЗ, как возможного пускового механизма, инициирующего нарушения периодичности и глубины дыхания при ХСН [4, 5]. ХРКЗ играют роль одного из первых форпостов, реагирующих на проявления гипоксии на самых ранних стадиях развития ХСН, очевидно, в связи с их анатомическим положением (в зоне кровоснабжения головного мозга) и уникальным, по сравнению с другими хеморецепторами организма, механизмом активации. В отличие от остальных хеморецепторов ХРКЗ реагируют на снижение парциального давления кислорода, и, в меньшей степени, на увеличение парциального давления углекислого газа, вызывая увеличение симпатического тонуса, для сохранения уровня оксигенации крови, поступающей к мозгу. Повышение симпатического тонуса в первую очередь проявляется увеличением частоты дыхания, но также и повышением системного АД, ЧСС, стимуляцией β_1 -адренорецепторов клеток юктагломерулярного аппарата и гиперпродукцией ренина. С течением времени этот исходно компенсаторный ответ на снижение оксигенации приводит к формированию порочного круга – нейроэндокринного дисбаланса. Было показано, что пациенты с повышенной чувствительностью ХРКЗ имеют достоверно более высокие показатели смертности по сравнению с пациентами с нормальной чувствительностью [5]. Абляция ХРКЗ в экспериментальной модели ХСН приводила к улучшению функции миокарда и повышала выживаемость лабораторных животных [30]. В исследовании, посвященном изучению прогностической роли гиперактивации хеморецепторов и сниженной активности барорецепторов у пациентов с ХСН (80 пациентов в возрасте 58–69 лет, ФВ ЛЖ $24 \pm 12\%$; пиковое потребление кислорода (VO_2) 18 ± 7 мл/мин), у всех пациентов наблюдались повышение активности хеморецепторов и подавление активности барорецепторов различной степени (различия по сравнению с референтными значениями достоверны, $p=0,01$). За время наблюдения (медиана 41 месяц, 3,3 года у всех выживших) 37 пациентов умерли. Высокие уровни хеморецепторной активности ($>0,72$ л/мин $^{-1} \cdot \%SaO_2^{-1}$) являлись независимым предиктором плохого прогноза (ОР=3,2; 95% ДИ: 1,6–6,0; $p=0,0006$). У 27 (34%) пациентов с наиболее высоким уровнем хеморецепторной активности 3-летняя выживаемость составила 41% (95% ДИ: 22–60%) по сравнению с 77% (95% ДИ: 66–89%) у 53 пациентов с нормальными уровнями хеморецепторной активности ($p=0,0002$). При многофакторном анализе повышение

Рис. 2. Патогенез развития ЛГ, ассоциированной с левожелудочковой недостаточностью



чувствительности хеморецепторов являлось независимым предиктором смерти: скорректированный по возрасту, пиковому потреблению кислорода и показателям дыхательной эффективности относительный риск был в 2,8 раза выше у пациентов с повышенной чувствительностью хеморецепторов (ОР=2,8; 95% ДИ: 1,5–5,5; $p=0,002$). Сниженная чувствительность барорецепторов показала связь со смертью только в однофакторном анализе и утрачивала эту связь в многофакторном анализе [4]. Физиологические механизмы, лежащие в основе гиперактивации хеморефлекса, не до конца изучены. Однако уже сейчас очевидно, что нормализация их функции является перспективной терапевтической стратегией.

Легочная гипертензия, вызванная дисфункцией ЛЖ

Легочная артериальная гипертензия диагностируется при среднем давлении в легочной артерии более 25 мм рт.ст. в покое и более 30 мм рт.ст. при физической нагрузке, давлении заклинивания легочной артерии менее 15 мм рт.ст., легочном сосудистом сопротивлении более 3 мм рт.ст./л/мин (единицы Вуда) [7]. ЛГ вследствие дисфункции ЛЖ (2-я группа клинической классификации ЛАГ) диагностируется при проведении катетеризации правых отделов сердца у 65–80% пациентов с СН и низкой ФВ (СНнФВ) [6, 7] и у 36–83% пациентов с СН и сохраненной ФВ (СНсФВ) [31, 32]. Появление ЛГ у пациентов ведет к усугублению симптомов, снижению толерантности к физической нагрузке и ухудшает

прогноз пациентов [33, 34]. По сравнению с пациентами с ЛАГ пациенты с ЛГ вследствие патологии левых камер сердца старше, среди них больше женщин, у них больше сопутствующих заболеваний и наиболее часто встречающееся сопутствующее заболевание – метаболический синдром. Патогенез развития ЛГ, связанной с недостаточностью ЛЖ, представлен на рисунке 2 [6, 7, 35, 36].

Развитие ЛГ у пациентов с нарушенной функцией ЛЖ вносит дополнительный вклад в снижение сердечного выброса вследствие:

- 1) снижения кровотока из легких в ЛЖ в связи с повышением давления в легочной артерии;
- 2) смещения влево межжелудочковой перегородки в связи с повышением давления в правом предсердии;
- 3) хронического повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны и снижения диффузионной способности альвеол;
- 4) гиперактивации метаборефлекса вдоха вследствие увеличенной работы ДМ в условиях интерстициального отека и прогрессирующего фиброза легких.

Патология дыхательной мускулатуры

Хорошо известно, что прогрессирование ХСН характеризуется выраженными морфологическими и функциональными нарушениями в скелетной мускулатуре – саркопенией ДМ. Показано, что у пациентов с ХСН встречаемость саркопении в среднем на 20% выше, чем у здоровых лиц того же возраста [37]. Избыточная нейрогуморальная активация при ХСН приводит

к нарушению функции митохондрий, снижая выработку респирасом – супрамолекулярных структур дыхательной цепи [38, 39]. Усугубление энергетического дефицита, наряду с хроническим воспалением (увеличением выработки провоспалительных цитокинов и фактора некроза опухоли), прогрессирующим снижением выработки анаболических гормонов (тестостерона, гормона роста, инсулиноподобного фактора роста), являются важными факторами прогрессирования миопатии скелетной мускулатуры (в том числе диафрагмы) и миокарда [40, 41]. Диафрагмальные мышцы у пациентов с тяжелым течением ХСН характеризуются усилением активности NADPH-оксидазы 2, что вызывает увеличение синтеза супероксидных радикалов [42]. Все это приводит к увеличению апоптоза миоцитов и повышению перекисного окисления белков миофибрилл [43, 44]. В результате происходит снижение массы мышечной ткани диафрагмы и инфильтрация ее жировой и соединительной тканью.

Изменения мышечного аппарата играют важную роль не только в снижении толерантности к физической нагрузке, но и в гиперактивации ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатической систем (рис. 3). Как показано в недавних исследованиях, нарушения структуры и метаболизма ДМ (в основном диафрагмы) наступают раньше, чем изменения двигательной мускулатуры [9–11]. Саркопенические изменения диафрагмы отмечаются как у пациентов с СНнФВ [9], так и у пациентов с СНсФВ [18, 45]. При наличии таких изменений

Рис. 3. Этапы дистрофических изменений диафрагмы и прогрессирование клинично-функциональных нарушений у пациентов с СН



дополнительно происходит снижение толерантности к физической нагрузке и ухудшается прогноз пациентов. Связано это с тем, что нормальное функционирование ДМ необходимо не только для дыхания, но и для обеспечения так называемых «недыхательных» функций ДМ (кашель, чихание), отвечающих за очищение дыхательных путей. Снижение скорости и силы сокращений мышечных волокон диафрагмы является критическим компонентом нарушения как дыхательных, так и недыхательных функций диафрагмы. Показано, что атрофия мышечных волокон диафрагмы имеет определенную временную последовательность. На первом этапе в большей степени происходит атрофия быстрых легкоутомляемых мышечных волокон типа IIa и/или IIb, отвечающих за субмаксимальные усилия во время сокращения, необходимые для «недыхательных» функций, а также принимающих участие в дыхании при максимальной физической нагрузке. Таким образом, прежде всего страдают действия, требующие быстрого и сильного сокращения диафрагмы [46].

У пациентов с ХСН повышен риск госпитализации из-за пневмонии и, в свою очередь, наличие ХСН определяет худший прогноз у пациентов, госпитализированных с пневмонией [13, 47, 48]. И хотя нарушения дыхания являются не единственным механизмом, определяющим более высокий риск развития пневмоний у пациентов с ХСН, обсуждается также роль нарушений иммунного статуса, сопутствующих заболеваний [49], однако нарушения со стороны ДМ, потеря эластических свойств легочной ткани, несомненно, являются важнейшими факторами.

Рассмотрим подробнее механизм нарушения толерантности к физической нагрузке при изменениях диафрагмы. В норме при интенсивной физической нагрузке увеличивается кровоснабжение ДМ (в основном диафрагмы) для обеспечения возросших энергетических потребностей. У здоровых лиц при низком уровне активности на долю диафрагмы приходится <5% от общего потребления кислорода, но при увеличении интенсивности нагрузки доля диафрагмы увеличивается до 15%. Этот рефлекторный ответ на интенсивную физическую нагрузку имеет очень важную цель – поддержание достаточной доставки кислорода к ДМ для поддержания адекватного уровня легочной вентиляции, газообмена и в целом кислотно-основного гомеостаза. Таким образом организм защищает жизненно важные органы в условиях конкуренции за сердечный выброс, таких как тяжелая субмаксимальная и максимальная физическая нагрузка, отдавая приоритет в кровоснабжении диафрагме, обеспечивающей функционирование жизненно важного органа (легких), над двигательными мышцами. Этот эффект, опи-

санный Harms и соавт. в 1997 году, впоследствии получил название метаборефлекс вдоха [50, 51]. По мере прогрессирования патологических изменений диафрагмы уже при незначительных физических усилиях происходит избыточная активация дыхательного метаборефлекса, приводящая к дополнительной гиперактивации симпатической нервной системы и проаритмическому эффекту. Показано, что пациенты со слабостью ДМ имеют сниженные функциональные возможности, определяемые по результатам оценки пикового потребления кислорода, причем функциональные показатели слабо коррелируют с ФК СН и ФВ ЛЖ. Таким образом, гиперактивность метаборефлекса может быть потенциальной мишенью терапевтического воздействия, направленного в конечном итоге на уменьшение симптомов, улучшение состояния вегетативной регуляции и даже замедление прогрессирования ХСН [38].

Таким образом, патологические последствия изменений, происходящих в ДМ, основным элементом которой является диафрагма, включают: 1) ухудшение функции очищения дыхательных путей и предрасположенность к развитию пневмонии и других инфекций нижних дыхательных путей; 2) формирование поверхностного типа дыхания, а затем и различных видов ПД, приводящих к снижению вентиляции и газообмена, дополнительной симпатической активации по причине укорочения фазы выдоха; 3) невозможность поддержания адекватного уровня вентиляции во время физической активности (рис. 3).

Возможности дыхательных тренировок как метода лечения ХСН и сопутствующих нарушений дыхания

Физические тренировки у пациентов с ХСН признаны важным методом лечения [52–54]. В многочисленных исследованиях и мета-анализах показано влияние аэробных тренировок умеренной интенсивности [55, 56], высокоинтенсивных физических нагрузок [57, 58] и силовых тренировок [59–61] на улучшение функциональных способностей пациентов, качества жизни и психоэмоционального состояния. В исследованиях большой продолжительности показаны повышение выживаемости и снижение риска сердечно-сосудистых событий [62]. В последние годы особое внимание уделяется также изолированным тренировкам ДМ, как методу, который может повышать эффективность тренировок скелетной мускулатуры, особенно у пациентов со снижением силы ДМ [63, 64]. Кроме того, использование произвольного управления дыханием может быть инструментом регуляции вегетативного тонуса.

Управляемое дыхание – регулятор сердечно-сосудистой системы

Произвольное управление дыханием основано на наличии в коре больших полушарий представительства ДМ и наличии корково-медуллярных нисходящих активирующих и тормозных влияний на эфферентную часть дыхательного центра. Возможность произвольного управления дыханием ограничена определенными пределами изменений парциального давления кислорода и углекислого газа, а также pH крови. При слишком продолжительной произвольной задержке дыхания или резком отклонении минутного объема вентиляции от физиологически необходимого процесс дыхания возвращается под контроль дыхательного центра. Показано, что замедление дыхания уменьшает гиперактивацию хеморефлекса и увеличивает чувствительность барорецепторов, а следовательно, и барорефлекса у здоровых лиц и у пациентов с ХСН [65, 66]; снижает активность симпатической иннервации скелетной мускулатуры [67]. У пациентов с ХСН снижение частоты дыхания до 6 дыхательных движений в минуту уменьшало проявления одышки и улучшало показатели газообмена как в покое, так и при физической нагрузке [66–70].

Дыхательные упражнения при ХСН

Исследования, в которых изучались возможности тренировок ДМ у пациентов с ХСН, показали, что сила ДМ может быть увеличена путем тренировок ДМ [71–74]. Тренировки ДМ приводили к улучшению показателей внешнего дыхания при нагрузке [75, 76]. Mancini и соавт. [72] показали, что изолированные тренировки ДМ уменьшали одышку, увеличивали силу и выносливость ДМ и улучшали переносимость физических нагрузок [64]. Было показано влияние тренировок ДМ на содержание в плазме растворимого рецептора фактора некроза опухоли [77], что подтверждает экспериментальные работы по снижению системного воспаления и катаболического статуса при физических тренировках. В недавно проведенном мета-анализе [71] тренировки ДМ, проводимые изолированно или совместно с тренировками скелетной мускулатуры, улучшали показатели КПНТ, качества жизни, увеличивали время при проведении теста 6-минутной ходьбы и снижали ФК у пациентов как с СНнФВ, так и у пациентов с СНсФВ.

Заключение

Нарушения СВД в значительной степени определяют клинико-функциональное состояние пациентов с ХСН, способствуют прогрессированию системной гипоксии и отягощают прогноз этой категории больных. В настоящее время имеются подтверждения того, что одним



Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

Эспиро снижает смертность у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесших инфаркт миокарда



Снижает внезапную смертность на 1/3¹

Снижает количество госпитализаций²

Улучшает функцию миокарда³

1 - Pitt B et al. Eur. J Heart Fail/ 2006; 8: 295-301.

2 - Zannad et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

3 - Udelson JF. Et al., Circ. Heart Fail. 2010;3: 347-353

Производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша
АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

из основных пусковых механизмов нарушений в дыхательной системе является дисфункция ХРКЗ. Увеличение их чувствительности к гипоксии и гиперкапнии является сильным независимым предиктором смертности у пациентов с ХСН. На ранних стадиях развития заболевания гиперактивация ХРКЗ и повышение активности симпатической и ренин-ангиотензиновой систем играют компенсаторную роль, защищая жизненно важные органы от повреждающего действия гипоксии. Однако в дальнейшем избыточная активация хеморецепторов приводит к возникновению порочного круга, вызывая вегетативный дисбаланс, нейрогормональную гиперактивацию, различные виды периодического дыхания, аритмии и другие нежелательные эффекты. Метабоорефлекс вдоха на первых этапах также представляет собой адаптивный механизм защиты от гипоксии. Однако в последующем

его гиперактивация вносит вклад в усугубление дисбаланса нейрогормональных систем.

Воздействие на хемо- и метабоорефлекс с помощью лекарственных препаратов, устройств или специальных тренировок может стать перспективным направлением терапии ХСН и требует дальнейшего изучения. Уже сейчас есть данные, подтверждающие, что тренировки, направленные на увеличение силы и выносливости ДМ и замедление дыхания, могут уменьшать активность метабоорефлекса вдоха и снижать повышенную чувствительность ХРКЗ, тем самым влияя на важные звенья патогенеза ХСН.

Финансирование выполнено в рамках государственного задания МНОЦ МГУ.

Конфликт интересов не заявляется.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграббекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(6):8–164. [Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Begrabbekova Yu. L., Vasyuk Yu. A., Garganeeva A. A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. Kardiologiya. 2018;58(6):8–164.]. DOI: 10.18087/cardio.2475
2. Warriner D, Sheridan P, Lawford P. Heart failure: not a single organ disease but a multisystem syndrome. British Journal of Hospital Medicine. 2015;76(6):330–6. DOI: 10.12968/hmed.2015.76.6.330
3. Schmidt H, Lotze U, Ghanem A, Anker SD, Said SM, Braun-Dullaeus R et al. Relation of impaired interorgan communication and parasympathetic activity in chronic heart failure and multiple-organ dysfunction syndrome. Journal of Critical Care. 2014;29(3):367–73. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.12.015
4. Ponikowski P, Chua TP, Anker SD, Francis DP, Doehner W, Banasiak W et al. Peripheral chemoreceptor hypersensitivity: an ominous sign in patients with chronic heart failure. Circulation. 2001;104(5):544–9. PMID: 11479251
5. Giannoni A, Emdin M, Bramanti F, Iudice G, Francis DP, Barsotti A et al. Combined Increased Chemosensitivity to Hypoxia and Hypercapnia as a Prognosticator in Heart Failure. Journal of the American College of Cardiology. 2009;53(21):1975–80. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.030
6. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical Features, Hemodynamics, and Outcomes of Pulmonary Hypertension Due to Chronic Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. JACC: Heart Failure. 2013;1(4):290–9. DOI: 10.1016/j.jchf.2013.05.001
7. Galie N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). European Heart Journal. 2016;37(1):67–119. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv317
8. Corrà U, Giordano A, Bosimini E, Mezzani A, Piepoli M, Coats AJS et al. Oscillatory Ventilation During Exercise in Patients with Chronic Heart Failure. Chest. 2002;121(5):1572–80. DOI: 10.1378/chest.121.5.1572
9. Kelley RC, Ferreira LF. Diaphragm abnormalities in heart failure and aging: mechanisms and integration of cardiovascular and respiratory pathophysiology. Heart Failure Reviews. 2017;22(2):191–207. DOI: 10.1007/s10741-016-9549-4
10. Hooijman PE, Beishuizen A, Witt CC, de Waard MC, Girbes ARJ, Spoelstra-de Man AME et al. Diaphragm Muscle Fiber Weakness and Ubiquitin-Proteasome Activation in Critically Ill Patients. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2015;191(10):1126–38. DOI: 10.1164/rccm.201412-2214OC
11. Lindsay DC, Lovegrove CA, Dunn MJ, Bennett JG, Pepper JR, Yacoub MH et al. Histological abnormalities of muscle from limb, thorax and diaphragm in chronic heart failure. European Heart Journal. 1996;17(8):1239–50. PMID: 8869866
12. Dhakal BP, Lewis GD. Exercise oscillatory ventilation: Mechanisms and prognostic significance. World Journal of Cardiology. 2016;8(3):258. DOI: 10.4330/wjc.v8.i3.258
13. Mor A, Thomsen RW, Ulrichsen SP, Sørensen HT. Chronic heart failure and risk of hospitalization with pneumonia: A population-based study. European Journal of Internal Medicine. 2013;24(4):349–53. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.02.013
14. Garatachea N, Lucia A. Genes and the ageing muscle: a review on genetic association studies. AGE. 2013;35(1):207–33. DOI: 10.1007/s11357-011-9327-0
15. Roth SM. Genetic aspects of skeletal muscle strength and mass with relevance to sarcopenia. BoneKey Reports. 2012;1. DOI: 10.1038/bonekey.2012.58
16. Ueshima K, Kobayashi N, Yamazaki T, Saitoh M, Nakamura M, Nakao K. Clinical Significance of Awake Oscillatory Ventilation in Patients with Heart Failure and Effects of Open-Heart Surgery. Clinical Cardiology. 2010;33(7):E20–3. DOI: 10.1002/clc.20572
17. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho M-P, Erdmann E et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. New England Journal of Medicine. 2015;373(12):1095–105. DOI: 10.1056/NEJMoa1506459
18. Yamada K, Kinugasa Y, Sota T, Miyagi M, Sugihara S, Kato M et al. Inspiratory Muscle Weakness Is Associated with Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Preliminary Study. Journal of Cardiac Failure. 2016;22(1):38–47. DOI: 10.1016/j.cardfail.2015.10.010
19. Matsuki R, Kikawa T, Ozono R, Kinoshita H, Sada Y, Oda N et al. Characteristics of Patients with Severe Heart Failure Exhibiting Exercise Oscillatory Ventilation. Clinical and Experimental Hyperten-

- sion. 2013;35(4):267–72. DOI: 10.3109/10641963.2013.780071
20. Scardovi AB, De Maria R, Ferraironi A, Gatto L, Celestini A, Forte S et al. A case for assessment of oscillatory breathing during cardiopulmonary exercise test in risk stratification of elderly patients with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2012;155(1):115–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.02.033
21. Sun X-G, Hansen JE, Beshai JF, Wasserman K. Oscillatory Breathing and Exercise Gas Exchange Abnormalities Prognosticate Early Mortality and Morbidity in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(17):1814–23. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.10.075
22. Oldenburg O, Lamp B, Töpfer V, Faber L, Teschler H, Horstkotte D. Prävalenz schlafbezogener Atemstörungen bei ischämischer und nicht-ischämischer Herzinsuffizienz. *DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2007;132(13):661–6. DOI: 10.1055/s-2007-973599
23. Pinna GD, Maestri R, Mortara A, Rovere MTL. Cardiorespiratory interactions during periodic breathing in awake chronic heart failure patients. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2000;278(3):H932–41. DOI: 10.1152/ajpheart.2000.278.3.H932
24. Andreas S, Hagenah G, Möller C, Werner GS, Kreuzer H. Cheyne-Stokes respiration and prognosis in congestive heart failure. *The American Journal of Cardiology*. 1996;78(11):1260–4. DOI: 10.1016/S0002-9149(96)00608-X
25. Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1996;153(1):272–6. DOI: 10.1164/ajrccm.153.1.8542128
26. Brack T, Thüer I, Clarenbach CF, Senn O, Noll G, Russi EW et al. Daytime Cheyne-Stokes Respiration in Ambulatory Patients with Severe Congestive Heart Failure Is Associated With Increased Mortality. *Chest*. 2007;132(5):1463–71. DOI: 10.1378/chest.07-0121
27. Piepoli M. Aetiology and pathophysiological implications of oscillatory ventilation at rest and during exercise in chronic heart failure. Do Cheyne and Stokes have an important message for modern-day patients with heart failure? *European Heart Journal*. 1999;20(13):946–53. DOI: 10.1053/euhj.1999.1506
28. Leite JJ, Mansur AJ, de Freitas HFG, Chizola PR, Bocchi EA, Terra-Filho M et al. Periodic breathing during incremental exercise predicts mortality in patients with chronic heart failure evaluated for cardiac transplantation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;41(12):2175–81. PMID: 12821243
29. Agostoni P. Exercise-Induced Pulmonary Edema in Heart Failure. *Circulation*. 2003;108(21):2666–71. DOI: 10.1161/01.CIR.0000097115.61309.59
30. Del Rio R, Marcus NJ, Schultz HD. Carotid Chemoreceptor Ablation Improves Survival in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25):2422–30. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.07.079
31. Lam CSP, Roger VL, Rodeheffer RJ, Borlaug BA, Enders FT, Redfield MM. Pulmonary Hypertension in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53(13):1119–26. DOI: 10.1016/j.jacc.2008.11.051
32. Leung CC, Moondra V, Catherwood E, Andrus BW. Prevalence and Risk Factors of Pulmonary Hypertension in Patients with Elevated Pulmonary Venous Pressure and Preserved Ejection Fraction. *The American Journal of Cardiology*. 2010;106(2):284–6. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.02.039
33. Vachiéry J-L, Adir Y, Barberà JA, Champion H, Coghlan JG, Cottin V et al. Pulmonary Hypertension Due to Left Heart Diseases. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;62(25):D100–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.10.033
34. Fang JC, DeMarco T, Givertz MM, Borlaug BA, Lewis GD, Rame JE et al. World Health Organization Pulmonary Hypertension Group 2: Pulmonary hypertension due to left heart disease in the adult—a summary statement from the Pulmonary Hypertension Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2012;31(9):913–33. DOI: 10.1016/j.healun.2012.06.002
35. Rosenkranz S, Gibbs JSR, Wachter R, De Marco T, Vonk-Noordegraaf A, Vachiéry J-L. Left ventricular heart failure and pulmonary hypertension. *European Heart Journal*. 2016;37(12):942–54. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv512
36. Rosenkranz S. Pulmonary hypertension 2015: current definitions, terminology, and novel treatment options. *Clinical Research in Cardiology*. 2015;104(3):197–207. DOI: 10.1007/s00392-014-0765-4
37. Collamati A, Marzetti E, Calvani R, Tosato M, D'Angelo E, Sisto AN et al. Sarcopenia in heart failure: mechanisms and therapeutic strategies. *Journal of geriatric cardiology: JGC*. 2016;13(7):615–24. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.07.004
38. Rosca MG, Hoppel CL. Mitochondrial dysfunction in heart failure. *Heart Failure Reviews*. 2013;18(5):607–22. DOI: 10.1007/s10741-012-9340-0
39. Rosca MG, Hoppel CL. New aspects of impaired mitochondrial function in heart failure. *Journal of Bioenergetics and Biomembranes*. 2009;41(2):107–12. DOI: 10.1007/s10863-009-9215-9
40. Hardin BJ, Campbell KS, Smith JD, Arbogast S, Smith J, Moylan JS et al. TNF- α acts via TNFR1 and muscle-derived oxidants to depress myofibrillar force in murine skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. 2008;104(3):694–9. DOI: 10.1152/jappphysiol.00898.2007
41. Stasko SA, Hardin BJ, Smith JD, Moylan JS, Reid MB. TNF signals via neuronal-type nitric oxide synthase and reactive oxygen species to depress specific force of skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*. 2013;114(11):1629–36. DOI: 10.1152/jappphysiol.00871.2012
42. Barreiro E. Role of Protein Carbonylation in Skeletal Muscle Mass Loss Associated with Chronic Conditions. *Proteomes*. 2016;4(2):18. DOI: 10.3390/proteomes4020018
43. Lenk K, Schuler G, Adams V. Skeletal muscle wasting in cachexia and sarcopenia: molecular pathophysiology and impact of exercise training. *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2010;1(1):9–21. DOI: 10.1007/s13539-010-0007-1
44. Von Haehling S. The wasting continuum in heart failure: from sarcopenia to cachexia. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2015;74(04):367–77. DOI: 10.1017/S0029665115002438
45. Lavietes MH, Gerula CM, Fless KG, Cherniack NS, Arora RR. Inspiratory Muscle Weakness in Diastolic Dysfunction. *Chest*. 2004;126(3):838–44. DOI: 10.1378/chest.126.3.838
46. Sieck GC, Fournier M. Diaphragm motor unit recruitment during ventilatory and nonventilatory behaviors. *Journal of Applied Physiology* (Bethesda, Md.: 1985). 1989;66(6):2539–45. DOI: 10.1152/jap.1989.66.6.2539
47. Thomsen RW, Kasatpibal N, Riis A, Nørgaard M, Sørensen HT. The Impact of Pre-existing Heart Failure on Pneumonia Prognosis: Population-based Cohort Study. *Journal of General Internal Medicine*. 2008;23(9):1407–13. DOI: 10.1007/s11606-008-0672-3
48. Поляков Д. С., Фомин И. В., Валикулова Ф. Ю., Вайсберг А. Р., Крайем Н. Оценка влияния внебольничной пневмонии на краткосрочный и долгосрочный прогноз у больного с декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. *Терапевтический Архив*. 2016;88(9):17–22. [Polyakov D. S., Fomin I.V., Valikulova F.Yu., Vaisberg A.R., Kraiem N. Evaluation of the impact of community-acquired pneumonia on short-term and long-term prognosis in a patient with chronic decompensated heart failure. *Therapeutic archive*. 2016;88(9):17–22.]. DOI: 10.17116/terarkh201688917-22
49. Stupka JE, Mortensen EM, Anzueto A, Restrepo MI. Community-acquired pneumonia in elderly patients. *Aging Health*. 2009;5(6):763–74. DOI: 10.2217/ahe.09.74
50. Harms CA, Babcock MA, McClaran SR, Pegelow DF, Nিকেle GA, Nelson WB et al. Respiratory muscle work compromises leg blood flow during maximal exercise. *Journal of Applied Physiology*. 1997;82(5):1573–83. DOI: 10.1152/jappl.1997.82.5.1573
51. Harms CA, Wetter TJ, McClaran SR, Pegelow DF, Nিকেle GA, Nelson WB et al. Effects of respiratory muscle work on cardiac output and its distribution during maximal exercise. *Journal of Applied Physiology*. 1998;85(2):609–18. DOI: 10.1152/jappl.1998.85.2.609
52. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute

- and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal*. 2016;37(27):2129–200. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128
53. Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграббекова Ю. А., Васюк Ю. А. et al. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3–40. [Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Begrambekova Yu. A., Belenkov Yu. N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3–40.]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
54. Арутюнов Г. П., Колесникова Е. А., Беграббекова Ю. А., Орлова Я. А., Рылова А. К., Аронов Д. М. и др. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):41–66. [Arutyunov G. P., Kolesnikova E. A., Begrambekova Yu. A., Orlova Ya. A., Rylova A. K., Aronov D. M. et al. Exercise training in chronic heart failure: practical guidance of the Russian Heart Failure Society. *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):41–66.]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2339
55. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*. 2004;328(7433):189–0. DOI: 10.1136/bmj.37938.645220.EE
56. Davies EJ, Moxham T, Rees K, Singh S, Coats AJS, Ebrahim S et al. Exercise training for systolic heart failure: Cochrane systematic review and meta-analysis. *European Journal of Heart Failure*. 2010;12(7):706–15. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq056
57. Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, McNeely M, Taylor DA, Clark AM. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. *The American Journal of Cardiology*. 2013;111(10):1466–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2013.01.303
58. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo Ø, Haram PM et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation*. 2007;115(24):3086–94. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.675041
59. Meyer K. Resistance exercise in chronic heart failure – landmark studies and implications for practice. *Clinical and Investigative Medicine. Medecine Clinique Et Experimentale*. 2006;29(3):166–9. PMID: 17058436
60. Levinger I, Bronks R, Cody DV, Linton I, Davie A. The effect of resistance training on left ventricular function and structure of patients with chronic heart failure. *International Journal of Cardiology*. 2005;105(2):159–63. DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.11.022
61. Selig SE, Carey MF, Menzies DG, Patterson J, Geerling RH, Williams AD et al. Moderate-intensity resistance exercise training in patients with chronic heart failure improves strength, endurance, heart rate variability, and forearm blood flow. *Journal of Cardiac Failure*. 2004;10(1):21–30. PMID: 14966771
62. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation*. 1999;99(9):1173–82. PMID: 10069785
63. Palmer K, Bowles K-A, Paton M, Jepson M, Lane R. Chronic Heart Failure and Exercise Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2018; DOI: 10.1016/j.apmr.2018.03.015
64. Wu J, Kuang L, Fu L. Effects of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. *Congenital Heart Disease*. 2018;13(2):194–202. DOI: 10.1111/chd.12586
65. Bernardi L, Gabutti A, Porta C, Spicuzza L. Slow breathing reduces chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia, and increases baroreflex sensitivity. *Journal of Hypertension*. 2001;19(12):2221–9. PMID: 11725167
66. Bernardi L, Porta C, Spicuzza L, Bellwon J, Spadacini G, Frey AW et al. Slow breathing increases arterial baroreflex sensitivity in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2002;105(2):143–5. PMID: 11790690
67. Joseph CN, Porta C, Casucci G, Casiraghi N, Maffei M, Rossi M et al. Slow Breathing Improves Arterial Baroreflex Sensitivity and Decreases Blood Pressure in Essential Hypertension. *Hypertension*. 2005;46(4):714–8. DOI: 10.1161/01.HYP.0000179581.68566.7d
68. Bernardi L, Spadacini G, Bellwon J, Hajric R, Roskamm H, Frey AW. Effect of breathing rate on oxygen saturation and exercise performance in chronic heart failure. *The Lancet*. 1998;351(9112):1308–11. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)10341-5
69. Pal G, Agarwal A, Karthik S, Pal P, Nanda N. Slow yogic breathing through right and left nostril influences sympathovagal balance, heart rate variability, and cardiovascular risks in young adults. *North American Journal of Medical Sciences*. 2014;6(3):145. DOI: 10.4103/1947-2714.128477
70. Sinha AN. Assessment of the Effects of Pranayama/Alternate Nostril Breathing on the Parasympathetic Nervous System in Young Adults. *Journal of clinical and diagnostic research*. 2013; DOI: 10.7860/JC-DR/2013/4750.2948
71. Lin S-J, McElfresh J, Hall B, Bloom R, Farrell K. Inspiratory muscle training in patients with heart failure: a systematic review. *Cardiopulmonary Physical Therapy Journal*. 2012;23(3):29–36. PMID: 22993500
72. Mancini DM, Henson D, La Manca J, Donchez L, Levine S. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1995;91(2):320–9. PMID: 7805234
73. Geddes EL, O'Brien K, Reid WD, Brooks D, Crowe J. Inspiratory muscle training in adults with chronic obstructive pulmonary disease: an update of a systematic review. *Respiratory Medicine*. 2008;102(12):1715–29. DOI: 10.1016/j.rmed.2008.07.005
74. Арутюнов Г. П., Рылова Н. В., Колесникова Е. А., Рылова А. К. Тренировки дыхательной мускулатуры в программе реабилитации больных с ХСН III-IV ФК и легочной гипертензией. *КардиоСоматика*. 2011;(S1):8. [Arutyunov G. P., Rylova N. V., Kolesnikova E. A., Rylova A. K. Respiratory muscle training in the rehabilitation program of patients with HSN III-IV FC and pulmonary hypertension. *CardioSomatika*. 2011;(S1):8.]
75. Winkelmann ER, Chiappa GR, Lima CO, Vecili PRN, Stein R, Ribeiro JP. Addition of inspiratory muscle training to aerobic training improves cardiorespiratory responses to exercise in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness. *American Heart Journal*. 2009;158(5):768.e1–768.e7. DOI: 10.1016/j.ahj.2009.09.005
76. Dall'Ago P, Chiappa GRS, Guths H, Stein R, Ribeiro JP. Inspiratory muscle training in patients with heart failure and inspiratory muscle weakness: a randomized trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006;47(4):757–63. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.09.052
77. Laoutaris ID, Dritsas A, Brown MD, Manginas A, Kallistratos MS, Degiannis D et al. Immune response to inspiratory muscle training in patients with chronic heart failure. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2007;14(5):679–86. DOI: 10.1097/HJR.0b013e3281338394

Материал поступил в редакцию 03/09/2018

Ефремова Е. В.¹, Шутов А. М.¹, Макеева Е. Р.¹, Мензоров М. В.¹, Сакаева Э. Р.¹, Страхов А. А.²

¹ – ФГБОУ ВПО «УлГУ», 432017, Ульяновск, ул. Л. Толстого, д. 42,

² – ФГБУ «Федеральный медицинский центр Росимущества», 107078, Москва, ул. Каланчевская, д. 31

ФАКТОР, ИНДУЦИРУЕМЫЙ ГИПОКСИЕЙ-1 (HIF-1), КАК БИОМАРКЕР ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ С ОСТРОЙ ДЕКОМПЕНСАЦИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ключевые слова: острое повреждение почек; хроническая болезнь почек;
декомпенсация сердечной недостаточности; эритропоэтин; фактор, индуцируемый гипоксией -1

Ссылка для цитирования: Ефремова Е. В., Шутов А. М., Макеева Е. Р., Мензоров М. В., Сакаева Э. Р., Страхов А. А.
Фактор, индуцируемый гипоксией-1 (HIF-1), как биомаркер острого повреждения почек у больных
с острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Кардиология. 2019;59(2S):25–30

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Снижение функции почек негативно сказывается на ближайшем и отдаленном прогнозе больных ХСН. Между тем вопросы ранней диагностики и прогнозирования острого повреждения почек (ОПП) изучены недостаточно. **Цель.** Изучение фактора, индуцируемого гипоксией-1 (HIF-1), как биомаркера для ранней диагностики ОПП и определения прогноза у больных с острой декомпенсацией ХСН (ОДХСН). **Материалы и методы.** Обследовано 84 больных, госпитализированных с ОДХСН (18 женщин, средний возраст 61,4±7,1 лет). ОДХСН диагностировали в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ХСН ОССН, РКО (2016). ОПП диагностировали согласно критериям KDIGO (2012). Были оценены уровни HIF-1, N-концевого пропептида натрийуретического гормона В типа (NT-proBNP), эритропоэтина в сыворотке крови. Срок наблюдения за больными составил 12 месяцев. **Результаты.** ОПП диагностировано у 27 (32,1%) больных. Уровень HIF-1 составил 1,27±0,63 нг/мл, NT-proBNP – 2469,6 (интерквартильный размах 1312,2; 3300,0) пг/мл, эритропоэтина – 56,0 мМЕ/мл (интерквартильный размах 13,2; 68,1). Не обнаружено связи между уровнем HIF-1 и скоростью клубочковой фильтрации, уровнями NT-proBNP, эритропоэтина. Различий в содержании биомаркеров у больных с и без ОПП не было, однако HIF-1 в группе умерших пациентов был выше по сравнению с группой выживших больных (1,64±0,9 и 1,17±0,44 нг/мл, p=0,004), чего не отмечалось для NT-proBNP и эритропоэтина. **Заключение.** ОПП наблюдается у каждого третьего больного с ОДХСН. HIF-1 при ОДХСН не связан с функциональным состоянием почек, однако прослеживается связь между уровнем HIF-1 и прогнозом больных с ХСН.

Efremova E. V.¹, Shutov A. M.¹, Makeeva E. R.¹, Menzorov M. V.¹, Sakaeva E. R.¹, Strakhov A. A.²

¹ – Federal State Budgetary Educational Institution, Ulyanovsk State University, Ljva Tolstogo 42, Ulyanovsk 432017

² – Federal Medical Center of the Federal Property Management Agency, Kalanchevskaya st. 31, Moscow 107078

HYPOXIA-INDUCIBLE FACTOR 1 (HIF-1) AS A BIOMARKER OF ACUTE KIDNEY INJURY IN PATIENTS WITH ACUTE DECOMPENSATION OF CHRONIC HEART FAILURE

Keywords: acute kidney injury; chronic kidney disease;
decompensated heart failure; erythropoietin; Hypoxia Inducible Factor -1 (HIF-1)

For citation: Efremova E. V., Shutov A. M., Makeeva E. R., Menzorov M. V., Sakaeva E. R., Strakhov A. A.
Hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) as a biomarker of acute kidney injury in patients
with acute decompensation of chronic heart failure. Kardiologiya. 2019;59(2S):25–30

SUMMARY

Actuality. Impaired kidney function adversely influences both immediate and remote prognosis for patients with chronic heart failure (CHF). However, early detection and prediction of acute kidney injury (AKI) are understudied. **The aim** of study was to investigate hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) as a biomarker for early diagnosis of AKI and determining prognosis in patients with acute decompensated CHF (ADCHF). **Materials and methods:** 84 patients admitted for ADCHF (18 women; mean age, 61.4±7.1) were evaluated. ADCHF was diagnosed in accordance with SEHF guidelines for diagnosis and treatment of chronic heart failure (RCS, 2016). AKI was diagnosed according to KDIGO criteria (2012). HIF-1, N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), and erythropoietin were measured in blood serum. The follow-up period lasted for 12 months. **Results:** AKI was diagnosed in 27 (32.1%) patients. Level of HIF-1 was 1.27±0.63 ng/ml; NT-proBNP – 2469.6 (interquartile range (IQR), 1312.2; 3300.0) pg/ml; erythro-

poietin – 56.0 mIU/ml (IQR, 13.2; 68.1). No correlation was found between HIF-1 and glomerular filtration rate, NT-proBNP, or erythropoietin. Differences in biomarker levels were not observed between patients with and without AKI; however, HIF-1 was higher in the group of deceased patients than in the group of survived patients (1.64 ± 0.9 vs. 1.17 ± 0.44 ng/ml, $p=0.004$), which was not observed for NT-proBNP and erythropoietin. *Conclusion.* AKI was observed in every third patient with ADCHF. In ADCHF, HIF-1 was not correlated with the kidney function; however, a relationship was found between the HIF-1 level and prediction for patients with CHF.

Острое повреждение почек (ОПП) характеризуется высокой смертностью (до 50%) и неблагоприятным отдаленным прогнозом у выживших больных [1, 2]. Даже незначительное резкое снижение функции почек может приводить к формированию хронической болезни почек (ХБП) и повышать сердечно-сосудистый риск [3]. Последнее обстоятельство особенно важно, так как снижение сердечно-сосудистой смертности является приоритетным как для отечественного, так и для мирового здравоохранения. Распространенность ХСН в Российской Федерации за последние годы увеличилась до 8,8%, особенно за счет пациентов с тяжелой (III–IV ФК) ХСН, число которых увеличилось почти в 3,4 раза [4]. Острая декомпенсация ХСН (ОДХСН) приводит к повторным госпитализациям и ухудшает прогноз больных [5, 6].

Между тем раннее выявление, а следовательно, и своевременные профилактика и лечение ОПП затруднены в связи с отсутствием надежных методов ранней диагностики и оценки ОПП. В последние годы активно исследуются биомаркеры ОПП, однако мнения об их прогностической ценности противоречивы, и практическое применение затруднено в связи с отсутствием общепринятых рекомендаций [7, 8]. Цель данной работы – изучить фактор, индуцируемый гипоксией-1 (HIF-1), как биомаркер для ранней диагностики ОПП и определения прогноза у больных с ОДХСН.

Материалы и методы

Обследовано 84 больных (18 женщин и 66 мужчин, средний возраст $61,4 \pm 7,1$ год), госпитализированных по поводу ОДХСН в кардиологическое отделение ГУЗ «Центральная городская клиническая больница г. Ульяновска». Критериями исключения из исследования являлись: острый ИМ, острое нарушение мозгового кровообращения в течение 6 месяцев до включения в исследование, миокардит, инфекционный эндокардит, онкологические заболевания, заместительная почечная терапия, смерть больных, наступившая в течение первых суток госпитализации (невозможно диагностировать ОПП), беременность.

У всех больных было получено информированное согласие на проведение исследования. Протокол исследования был одобрен на заседании этического комитета Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета.

Диагностика ОДХСН проводилась в соответствии с рекомендациями по диагностике и лечению ХСН ОССН,

РКО (Клинические рекомендации. Хроническая СН (ХСН), 2016 г.). ОДХСН расценивалась как состояние, потребовавшее госпитализации вследствие нарастания одышки, отеков, артериальной гипотонии, тахикардии у больных с ранее диагностированной ХСН. ФК ХСН до этапа острой декомпенсации определяли по данным анамнеза.

Острое повреждение почек диагностировали и классифицировали согласно Рекомендациям KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury, 2012). При стабилизации состояния определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по уравнению CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). Коморбидность больных оценивали с помощью индекса коморбидности Чарлсона.

Всем больным было проведено общеклиническое и лабораторное обследование, ЭКГ в 12 общепринятых отведениях, трансторакальная ЭхоКГ в М- и В-режимах на ультразвуковом аппарате «Aloka SSD-5500» датчиком, имеющим частоту 3,5 МГц, согласно Рекомендациям по количественной оценке структуры и функции камер сердца (ВНОК, 2012). Биохимический анализ сыворотки крови проводили на анализаторе «Olympus AU 480» (Германия). Методом ИФА в химико-аналитической лаборатории Ульяновского государственного университета в крови были исследованы HIF-1, N-концевой пропептид натрийуретического гормона В типа (NT-proBNP), эритропоэтин.

Социальный статус больных определяли путем анкетирования и интервьюирования. Качество жизни оценивали, используя «Европейский опросник оценки качества жизни» (European Quality of Life Questionnaire) (EQ-5D) (Russian), 2009 EuroQol Group).

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакета программ «Statistica 8.0». Характер распределения данных вариационного ряда оценивали по критерию Шапиро–Уилка. Достоверность различий определяли при нормальном распределении параметров по t-критерию Стьюдента для связанных или несвязанных переменных. Если распределение отличалось от нормального, использовали U-критерий Манна–Уитни. Для сравнения зависимых параметров при нормальном распределении использовали t-критерий Стьюдента, при отличии от нормального – критерий Вилкоксона. Проводился однофакторный корреляционный анализ (в зависимости от вида распределения – коэффициент корреляции Пирсона или Спирмена)

и многофакторный регрессионный анализ, включая логистическую регрессию. Для сравнения качественных показателей использовали критерий χ^2 Пирсона. В случае приближенно нормального распределения данные представлены в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. В противном случае данные представлены в виде Me (ИКР), где Me – медиана, ИКР – интерквартильный размах: 25-й процентиль – 75-й процентиль. Различие считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

У большей части (69,3%) обследованных больных с ОДХСН причиной ХСН явилось сочетание ИБС и АГ. Медиана индекса коморбидности Чарлсона с учетом возраста составила 6 (ИКР 4; 8) баллов. Клиническая характеристика обследованных больных с ОДХСН представлена в таблице 1.

Острое повреждение почек по динамике креатинина в сыворотке крови диагностировано у 27 (32,1%) больных, причем у 18 (21,4%) – в течение 48 часов при повышении креатинина $>26,5$ мкмоль/л, у 9 (10,7%) больных с ОДХСН – в течение 7 дней при повышении креатинина в $>1,5$ раза от исходного уровня. Величина почасового диуреза как критерий ОПП не использовалась, так как больным была назначена диуретическая терапия как на догоспитальном этапе, так и во время стационарного лечения, а показаний для катетеризации мочевого пузыря не было. В большинстве случаев, у 23 (27,4%) больных, наблюдалась I стадия ОПП, у 4 (4,8%) больных – II стадии.

Хроническая болезнь почек в анамнезе наблюдалась у 31 (36,9%) больного. Средний уровень креатинина составил 99,6 (ИКР 75,5; 118,8) мкмоль/л.

Изучены биохимические маркеры, в том числе HIF-1 в качестве маркера раннего развития ОПП у больных с ОДХСН. Уровень HIF-1 составил $1,27 \pm 0,63$ нг/мл, NT-proBNP – 2469,6 (ИКР 1312,2; 3300,0) пг/мл, эритропоэтина – 56,0 (ИКР 13,2; 68,1) мМЕ/мл. Различий в значениях HIF-1, NT-proBNP и эритропоэтина у больных в зависимости от наличия ОПП выявлено не было (рис. 1, 2).

Были изучены взаимосвязи между HIF-1, эритропоэтином, NT-proBNP (табл. 2).

Не выявлено связи HIF-1 со СКФ, а также NT-proBNP и эритропоэтином. Однако наблюдалась прямая связь между показателями эритропоэтина и NT-proBNP ($r=0,44$, $p<0,001$). Наблюдалась обратная связь между СКФ и уровнем NT-proBNP ($r=-0,51$, $p=0,005$).

Длительность настоящей госпитализации была ассоциирована с более высоким уровнем NT-proBNP и HIF-1 ($r=0,53$, $p=0,004$ и $r=0,58$, $p=0,003$). Следует отметить, что также наблюдалась прямая связь между уровнем эритропоэтина и выраженностью одышки ($r=0,50$, $p=0,007$) и слабости ($r=0,59$, $p<0,001$).

**Продлевает
трудоспособность
пациента
с артериальной
гипертензией***



- Доказанная органопротекция¹
- Более сильное антигипертензивное действие в сравнении с первым поколением сартанов²
- Сохраняет антигипертензивный эффект после пропущенного приема препарата²

Производитель – фармацевтический завод
«Польфарма» АО, Польша

*Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее// Журнал Сердечная Недостаточность. Том 16, №5, 2015. – С.303-310.

¹Kjeldsen S.E. et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension// Journal of Hypertension. – 2010. – №24. – P. 263-273.

²Mancia G. et al. Comparison of Angiotensin II Receptor Blockers: Impact of Missed Doses of Candesartan Cilexetil and Losartan in Systemic Hypertension// AJC. – 1999. – №84. – P. 285.

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ РУ ЛП-002665
Информация для медицинских и фармацевтических работников

У больных с анемией наблюдались более высокие показатели эритропоэтина (65,1 (ИКР 17,6; 189,3) и 16,3 (ИКР 12,2; 33,2) мМЕ/мл, $p=0,005$) и HIF-1 (1,54±0,46 и 1,09±0,44 нг/мл, $p=0,02$). Также наблюдалась обратная корреляция между уровнем эритропоэтина и уровнем гемоглобина ($r=-0,52$, $p=0,04$), однако между уровнем HIF-1 и уровнем гемоглобина взаимосвязи не выявлено ($r=-0,18$, $p=0,36$).

Обнаружена взаимосвязь объема левого предсердия с повышением уровня HIF-1 ($r=0,49$, $p=0,007$).

При изучении качества жизни больных с ОДХСН отмечались более выраженные нарушения при уходе за собой и привычной деятельности при высоком уровне NT-proBNP ($r=0,53$, $p=0,03$), также отмечалось повышение тревожности и снижение баллов по визуально-аналоговой шкале при более высоком уровне эритропоэтина ($r=0,68$, $p=0,001$ и $r=-0,59$, $p=0,007$).

За время 12-месячного наблюдения умерло 18 (21,4%) больных, в том числе 6 (7,1%) больных, имевших при поступлении ОПП, и 12 (14,3%) больных без ОПП. В группе умерших по сравнению с группой выживших больных наблюдался более высокий уровень HIF-1 (1,64±0,9 и 1,17±0,44 нг/мл, $p=0,004$). Группы умерших и выживших не различались по уровню NT-proBNP (3192 (ИКР 1641,4; 3300) и 2280,4 (ИКР 1269,6; 3300) пг/мл, $p=0,22$) и эритропоэтина (58,8 (ИКР 12,9; 66,9) и 55,3 (ИКР 16,4; 69,2) мМЕ/мл, $p=0,85$).

В нашем исследовании у больных с ОДХСН выявлена обратная связь между средним количеством прожитых месяцев после включения в исследование и уровнем HIF-1 ($r=-0,47$, $p=0,01$). Обращает внимание также прямая корреляция между уровнем HIF-1 и числом госпитализаций вследствие обострений ССЗ больных с ХСН ($r=0,64$, $p<0,001$), среднегодовой длительностью госпитализаций как вследствие обострений ССЗ ($r=0,65$, $p<0,001$), так и по другим причинам ($r=0,56$, $p<0,001$). Проведен многофакторный регрессионный анализ, в который в качестве независимых переменных включали пол, возраст, ФК ХСН до госпитализации, а также параметры, которые коррелировали с числом прожитых месяцев при $p<0,05$ (индекс коморбидности Чарлсона, HIF-1). Обнаружена независимая связь между выживаемостью больных с ОДХСН и концентрацией HIF-1 ($r=-0,41$, $\beta=-0,33$, $p=0,004$).

Обсуждение

Распространенность ОПП у больных с острой СН составляет от 18 до 36% [9–11]. В нашем исследовании ОПП наблюдалось у 32,1% больных с ОДХСН и, в большинстве случаев, диагностировалось в первые 48 часов госпитализации. ОПП ассоциируется с высокой внутригоспитальной летальностью и может приводить к разви-

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с ОДХСН

Параметры	Больные с ОДХСН (n=84)
Женщины, n (%)	18 (35,9)
Мужчины, n (%)	66 (64,1)
Возраст, М±SD, лет	64,1±7,1
Причины ХСН, n (%)	
ИБС в сочетании с АГ	63 (75)
ИБС (без АГ)	9 (10,7)
Пороки сердца	6 (7,1)
Кардиомиопатии	6 (7,1)
ФК ХСН до острой декомпенсации*, n (%)	
II	33 (39,2)
III	46 (54,8)
IV	5 (5,9)
Продолжительность ХСН, лет	4,4±1,8 (0,5–11,2)
Наличие АГ (все больные имели 3 стадию АГ), n (%)	63 (94,1)
АГ 1-й степени	1 (1,6)
АГ 2-й степени	9 (14,3)
АГ 3-й степени	53 (84,1)
ИБС, n (%)	72 (85,7)
Инфаркт миокарда в анамнезе	45 (53,6)
Гемоглобин, г/л	137,8±20,3
Креатинин, мкмоль/л	99,6 (ИКР 75,5–118,8)
СКФ, (мл/мин/1,73 м²)	69,5 (ИКР: 52–90)
ИМТ, (кг/м²)	31,1±6,6
ФВ, (%)	45,1±12,1
Индекс коморбидности Чарлсона, (баллы)	4 (ИКР: 2,5–6)
Индекс коморбидности Чарлсона с учетом возраста, (баллы)	6 (ИКР: 4–8)
Фибрилляция предсердий, (n, %)	42 (50%)
Хроническая болезнь почек, (n, %)	31 (36,9%)
Сахарный диабет, (n, %)	27 (32,1%)
Анемия, (n, %)	24 (28,5%)
ОНМК в анамнезе, (n, %)	15 (17,8%)

* – ОДХСН расценивали как состояние, потребовавшее госпитализации вследствие нарастания одышки, отеков, артериальной гипотонии, тахикардии у больных с ранее диагностированной ХСН. Функциональный класс ХСН до этапа острой декомпенсации определяли по данным анамнеза.

Таблица 2. Взаимосвязи биохимических маркеров у больных с ОДХСН (коэффициент корреляции Спирмена)

Параметр	R	p
HIF-1/NT-proBNP	–0,19	0,07
HIF-1/Эритропоэтин	0,046	0,68
NT-proBNP/Эритропоэтин	0,44	<0,001
HIF-1/СКФ	–0,01	0,9

Рис. 1. Значения биохимических маркеров (NT-proBNP, эритропоэтин) у больных с ОДХСН в зависимости от наличия ОПП

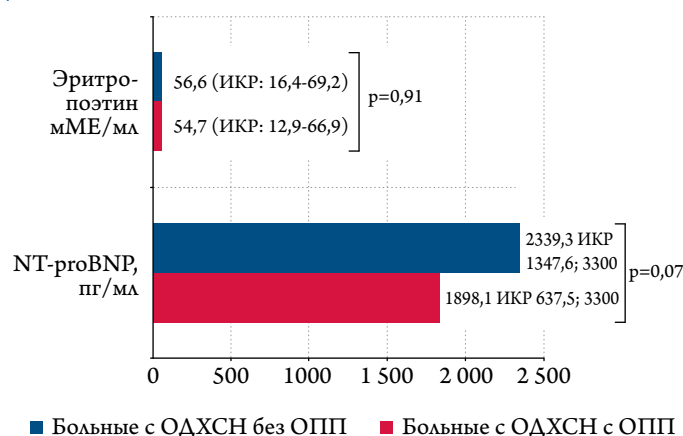
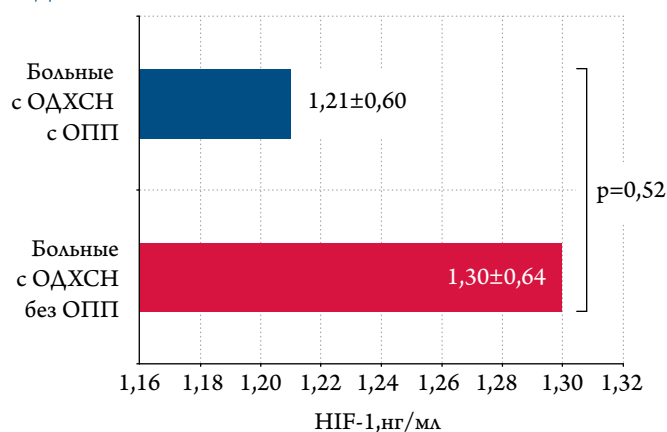


Рис. 2. Значения HIF-1 у больных с ОДХСН в зависимости от наличия ОПП



тию ХБП или ускорять прогрессирование уже существующей ХБП [12, 13]. Каждый третий из обследованных нами больных с ХСН имел ХБП, что сопоставимо с данными других исследований [2, 14].

Динамику уровня креатинина сыворотки можно оценить только через 24–48 часов, что является основным недостатком диагностики ОПП по креатинину сыворотки. В связи с этим ведутся поиски ранних маркеров повреждения почек, и в настоящее время исследованы десятки потенциальных биомаркеров ОПП, однако во многих случаях их повышение в крови или моче неспецифично [9]. ХСН приводит к неадекватной перфузии тканей и гипоксической ишемии многих органов. В данной работе были изучены мозговой NT-proBNP, а также эритропоэтин и HIF-1, реагирующие в ответ на развитие гипоксии.

В данном исследовании различий в значениях HIF-1, NT-proBNP и эритропоэтина у больных с ОДХСН с и без ОПП не было. Адаптация внутриклеточной ткани к гипоксии опосредуется выработкой HIF-1, который является ключевым медиатором в кислородно-чувстви-

тельном механизме и репаративных реакциях [15, 16]. В настоящее время большой интерес к HIF-1 обусловлен также тем, что, являясь основным регулятором транскрипции в ответ на гипоксию, его транскрипционная активность имеет решающее значение для мобильности раковых клеток [17]. Концентрация HIF-1 значительно увеличивается у пациентов с гипоксией миокарда [18]. Кроме того, HIF-1 является главным регулятором продукции эритропоэтина, уровень которого быстро повышается в сыворотке крови в ответ на гипоксию почек [19]. Гипоксия является независимым фактором синтеза NT-proBNP, который, в свою очередь, является значимым предиктором госпитальной летальности больных с ХСН [20]. Однако корреляции между концентрациями HIF-1, NT-proBNP и эритропоэтина у больных с ОДХСН в нашем исследовании получено не было. В то же время наблюдалась прямая связь между показателями эритропоэтина и NT-proBNP. Концентрация эритропоэтина коррелирует с тяжестью СН, и в ряде случаев, когда ОСН связана с ОКС, может рассматриваться как маркер развития ОПП у больных с ОДХСН, что, однако, требует дальнейшего изучения [21, 22]. В нашем исследовании наблюдалась обратная связь между СКФ и уровнем NT-proBNP ($r=-0,51$, $p=0,005$), что объясняет возможность использования данного биомаркера для прогнозирования ОПП при ОДХСН [23].

Интенсивность синтеза HIF-1 обратно пропорциональна СКФ [24], однако нами не было выявлено значимой связи между HIF-1 и СКФ, что, возможно, объясняется тем, что обследованы больные с ОДХСН, а не со стабильной ХСН.

Тем не менее, несмотря на негативные результаты HIF-1 в отношении прогнозирования развития ОПП, в данном исследовании показана ассоциация уровня HIF-1 со смертностью, количеством и длительностью госпитализаций больных с ОДХСН. В единичных зарубежных исследованиях показана перспективность изучения прогностической значимости HIF-1 у больных с ОДХСН [25].

Заключение

Острое повреждение почек наблюдается у каждого третьего больного с ОДХСН. HIF-1 при ОДХСН не связан с функциональным состоянием почек, однако прослеживается связь между уровнем HIF-1 и прогнозом при СН, что требует дальнейшего исследования.

Конфликт интересов.

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ № 14. Z56.17.1181-МК от 22 февраля 2017г.

- Smirnov A. V., Romyantsev A. Sh., Kayukov I. G., Antonova T. V., Galkina O. V., Dobronravov V. A. et al. Acute kidney injury. -M.: MIA; 488 p. [Russian: Смирнов А. В., Румянцев А. Ш., Каюков И. Г., Антонова Т. В., Галкина О. В., Добронравов В. А. и др. Острое повреждение почек. – М.: МИА, 2015. – 488с]. ISBN 978-5-9986-0228-3
- Kobalava Zh. D., Villevaude S. V., Efremovtseva M. A. Cardioresenal interaction in decompensated chronic heart failure. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(2):138–46. [Russian: Кобалава Ж. Д., Виллевауде С. В., Ефремовцева М. А. Кардиоренальные взаимодействия при декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016;12(2):138–46]. DOI: 10.20996/1819-6446-2016-12-2-138-146
- Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Kidney International. 2012;81(5):442–8. DOI: 10.1038/ki.2011.379
- Fomin I. V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian journal of cardiology. 2016;8:7–13. [Russian: Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;8:7–13.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
- Galvao M, Kalman J, Demarco T, Fonarow GC, Galvin C, Ghali JK et al. Gender Differences in In-Hospital Management and Outcomes in Patients with Decompensated Heart Failure: Analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). Journal of Cardiac Failure. 2006;12(2):100–7. DOI: 10.1016/j.cardfail.2005.09.005
- Mareev V. Yu., Danielyan M. O., Belenkov Yu. N. The first results of the national epidemiological study. Epidemiological Examination of patients with CHF in real practice (on the Marketability) ЕРОНА-О-CHF. Russian Heart Failure Journal. 2003;4(3):116–20. [Russian: Мареев В. Ю., Даниелян М. О., Беленков Ю. Н. Первые результаты национального эпидемиологического исследования — ЭПидемиологическое Обследование больных ХСН в реальной практике (по Обращаемости) ЭПОХА-О-ХСН. Журнал Сердечная недостаточность. 2003;4(3):116–20]
- van Veldhuisen DJ, Ruilope LM, Maisel AS, Damman K. Biomarkers of renal injury and function: diagnostic, prognostic and therapeutic implications in heart failure. European Heart Journal. 2016;37(33):2577–85. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv588
- Ronco C, Rizo-Topete L, Serrano-Soto M, Kashani K. Pro: Prevention of acute kidney injury: time for teamwork and new biomarkers. Nephrology Dialysis Transplantation. 2017;32(3):408–13. DOI: 10.1093/ndt/gfx016
- Vandenbergh W, Gevaert S, Kellum JA, Bagshaw SM, Peperstraete H, Herck I et al. Acute Kidney Injury in Cardioresenal Syndrome Type 1 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cardioresenal Medicine. 2016;6(2):116–28. DOI: 10.1159/000442300
- Kociol RD, Greiner MA, Hammill BG, Phatak H, Fonarow GC, Curtis LH et al. Long-Term Outcomes of Medicare Beneficiaries with Worsening Renal Function During Hospitalization for Heart Failure. The American Journal of Cardiology. 2010;105(12):1786–93. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.01.361
- Makeeva E. R., Menzorov M. V., Shutov A. M., Serov V. A., Saenko Yu. V., Strakhov A. A. Effect of acute kidney injury on prognosis in patients with acute decompensation of chronic heart. Russian Heart Failure Journal. 2014;15(1):33–8. [Russian: Makeeva E. P., Мензоров М. В., Шутов А. М., Серов В. А., Саенко Ю. В., Страхов А. А. Влияние острого повреждения почек на прогноз больных острой декомпенсацией хронической сердечной недостаточности. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15(1):33–8]
- Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. Kidney International. 2012;82(5):516–24. DOI: 10.1038/ki.2012.208
- Cerda J, Lameire N, Eggers P, Pannu N, Uchino S, Wang H et al. Epidemiology of Acute Kidney Injury. Clinical Journal of the American Society of Nephrology. 2008;3(3):881–6. DOI: 10.2215/CJN.04961107
- Van der Wel MC, Jansen RWMM, Bakx JC, Bor HHJ, OldeRikert MGM, van Weel C. Non-cardiovascular co-morbidity in elderly patients with heart failure outnumbers cardiovascular co-morbidity. European Journal of Heart Failure. 2007;9(6–7):709–15. DOI: 10.1016/j.ejheart.2007.02.004
- Nangaku M, Rosenberger C, Heyman SN, Eckardt K-U. Regulation of hypoxia-inducible factor in kidney disease. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. 2013;40(2):148–57. DOI: 10.1111/1440-1681.12005
- Kirova Yu. I., Germanova E. L., Lukyanova L. D. Phenotypic features of the dynamics of the content of HIF-1 α in the neocortex of rats at different modes of hypoxia. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2012;154(12):681–6. [Russian: Кирова Ю. И., Германова Э. Л., Лукьянова Л. Д. Фенотипические особенности динамики содержания HIF-1 α в неокортексе крыс при различных режимах гипоксии. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012;154(12):681–6]
- Bao L, Chen Y, Lai H-T, Wu S-Y, Wang JE, Hatanpaa KJ et al. Methylation of hypoxia-inducible factor (HIF)-1 α by G9a/GLP inhibits HIF-1 transcriptional activity and cell migration. Nucleic Acids Research. 2018;46(13):6576–91. DOI: 10.1093/nar/gky449
- Sarkar K, Cai Z, Gupta R, Parajuli N, Fox-Talbot K, Darshan MS et al. Hypoxia-inducible factor 1 transcriptional activity in endothelial cells is required for acute phase cardioprotection induced by ischemic preconditioning. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2012;109(26):10504–9. DOI: 10.1073/pnas.1208314109
- Gunaratnam L, Bonventre JV. HIF in Kidney Disease and Development. Journal of the American Society of Nephrology. 2009;20(9):1877–87. DOI: 10.1681/ASN.2008070804
- Chou Y-H, Chen Y-F, Pan S-Y, Huang T-M, Yang F-J, Shen W-C et al. The role of brain natriuretic peptide in predicting renal outcome and fluid management in critically ill patients. Journal of the Formosan Medical Association. 2015;114(12):1187–96. DOI: 10.1016/j.jfma.2015.10.015
- Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont M-C, López-Sendón J et al. Determinants and Prognostic Impact of Heart Failure Complicating Acute Coronary Syndromes: Observations From the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Circulation. 2004;109(4):494–9. DOI: 10.1161/01.CIR.0000109691.16944.DA
- Menzorov M. V., Shutov A. M., Larionova N. V., Strakhov A. A., Serova D. V. Prognostic Significance of Erythropoietin in Patients with Acute Coronary Syndrome. Kardiologia. 2016;56(9):15–20. [Russian: Мензоров М. В., Шутов А. М., Ларионова Н. В., Страхов А. А., Серова Д. В. Прогностическое значение эритропоэтина у больных с острым коронарным синдромом. Кардиология. 2016;56(9):15–20]. DOI: 10.18565/cardio.2016.9.15-20
- Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretic peptides: molecular aspects. European Journal of Heart Failure. 2004;6(3):261–8. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.01.004
- Hung T-W, Liou J-H, Yeh K-T, Tsai J-P, Wu S-W, Tai H-C et al. Renal expression of hypoxia inducible factor-1 α in patients with chronic kidney disease: a clinicopathologic study from nephrectomized kidneys. The Indian Journal of Medical Research. 2013;137(1):102–10. PMID: 23481058
- Li G, Lu W, Wu X, Cheng J, Ai R, Zhou Z et al. Admission hypoxia-inducible factor 1 α levels and in-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure. BMC Cardiovascular Disorders. 2015;15(1). DOI: 10.1186/s12872-015-0073-6

Материал поступил в редакцию 15/06/2018

Виноградова Н. Г.

ФГБОУ ВО «ПИМУ» МЗ РФ, 603950, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

ГОРОДСКОЙ ЦЕНТР ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: ОРГАНИЗАЦИЯ РАБОТЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ключевые слова: центр лечения хронической сердечной недостаточности, специализированная помощь пациентам с сердечной недостаточностью, хроническая сердечная недостаточность, общая и сердечно-сосудистая смертность

Ссылка для цитирования: Виноградова Н. Г. Городской центр лечения хронической сердечной недостаточности: организация работы и эффективность лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью. *Кардиология*. 2019;59(2S):31–39

РЕЗЮМЕ

Актуальность: В Российской Федерации отмечается увеличение числа пациентов с ХСН III-IV ФК, для которых характерны частое развитие острой декомпенсации ХСН (ОДСН) и частые повторные госпитализации. Это диктует необходимость создания системы эффективного контроля за проведением медикаментозной терапии и физической реабилитации пациентов после выписки из стационара на амбулаторном этапе. **Цель:** установить различия двух стратегий наблюдения пациентов с ХСН после ОДСН и определить эффективность лечения, реабилитационных мероприятий и прогноза жизни в зависимости от наблюдения в системе специализированного Городского центра лечения ХСН (ЦХСН) и в реальной амбулаторной практике. **Материалы и методы:** В исследование было включено 648 пациентов, госпитализированных с ОДСН в стационарное отделение ЦХСН. Группу 1 составили 412 пациентов, которые после выписки продолжили реабилитацию и наблюдение в амбулаторном отделении ЦХСН; группу 2 – 326 пациентов, которые после выписки предпочли наблюдение в амбулаторно-поликлинических учреждениях г. Нижнего Новгорода. **Результаты:** Через 1 год наблюдения показатель общей смертности в группе 2 составил 14,83%, а в группе 1 – 4,13%, (отношение шансов (ОШ) = 4,0; 95% доверительный интервал (ДИ): 2,2-7,4; $p < 0,001$). Смертность от сердечно-сосудистых причин также была выше в группе 2: 11,4 против 3,3% (ОШ=3,8; 95% ДИ: 2,0-7,4; $p < 0,001$), как и смертность от ОДСН: 7,6 против 2,1% (ОШ=3,8; 95% ДИ: 1,7-8,7; $p < 0,001$). В группе 2 чаще встречались нефатальные сердечно-сосудистые осложнения: 5,1 против 1,6% (ОШ=3,2; 95% ДИ: 1,2-8,3; $p = 0,01$), как и фатальные и нефатальные острые нарушения мозгового кровообращения, тромбоэмболии легочной артерии, венозные тромбоэмболические осложнения – 6,3 против 1,4% (ОШ=4,4; 95% ДИ: 1,7-11,6; $p < 0,001$). Зарегистрировано увеличение доли повторно госпитализированных пациентов с ХСН в течение года в группе 2 по сравнению с группой 1: 50,3 и 31,8% пациентов соответственно (ОШ=2,2; 95% ДИ: 1,5-3,2; $p < 0,001$). Физическая активность больных, наблюдавшихся в отделении городского ЦХСН, была достоверно выше, чем среди пациентов, которые лечились в амбулаторно-поликлинических учреждениях. **Заключение:** Ведение больных ХСН после госпитализации по поводу ОДСН в специализированном центре показало лучшие результаты в сравнении со стандартным подходом: риски общей, сердечно-сосудистой смертности и нефатальных сердечно-сосудистых осложнений оказались статистически значимо ниже. Пациенты с ХСН, отказавшиеся наблюдаться в специализированном центре чаще госпитализировались повторно в течение года.

Vinogradova N. G.

Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky square 10/1, Nizhny Novgorod 603950

CITY CENTER FOR THE TREATMENT OF CHRONIC HEART FAILURE: THE ORGANIZATION OF WORK AND THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

Keywords: heart failure clinic, specialized care for patients with heart failure, chronic heart failure, total and cardiovascular mortality

For citation: Vinogradova N. G. City Center for the Treatment of Chronic Heart Failure: the organization of work and the effectiveness of treatment of patients with chronic heart failure. *Kardiologiya*. 2019;59(2S):31–39

SUMMARY

Actuality. In the Russian Federation, there has been an increase in the number of patients with chronic heart failure (CHF) of the III–IV functional class, who are characterized by frequent development of acute decompensation of CHF and frequent repeated hospitalizations. This dictates the need to create a system of effective control over the conduct of drug therapy and physical rehabilitation after discharge from the hospital at the outpatient stage. **Objective:** to identify the differences between the two strategies for monitoring

patients with CHF after decompensation and to determine the effectiveness of treatment, rehabilitation measures and life prognosis depending on the observation in the system of the specialized City Center for Treatment of CHF (Heart failure clinic) and in real outpatient practice. *Materials and methods:* The study included 648 patients hospitalized with decompensation in the inpatient unit of the Center for Treatment CHF. Group 1 consisted of 412 patients who, after discharge, continued rehabilitation and follow-up in the outpatient department of the Center for Treatment CHF. Group 2—326 patients who, after discharge, preferred observation in another outpatient departments of Nizhny Novgorod. *Results:* After 1 year of observation, the overall mortality rate in group 2 was 14.83%, and in group 1—4.13%, (odds ratio (OR) = 4.0, 95% confidence interval (CI) 2.2–7.4; $p < 0.001$). Cardiovascular mortality was also higher in group 2: 11.4% versus 3.3% (OR = 3.8, 95% CI 2.0–7.4; $p < 0.001$), as well as mortality from decompensation: 7.6% versus 2.1% (OR = 3.8, 95% CI 1.7–8.7; $p < 0.001$). In group 2, non-fatal cardiovascular complications were more common: 5.1% versus 1.6% (OR = 3.2, 95% CI 1.2–8.3; $p = 0.01$), as well as fatal and nonfatal stroke, pulmonary thromboembolism, venous thromboembolic complications – 6.3% versus 1.4% (OR = 4.4, 95% CI 1, 7–11.6; $p < 0.001$). An increase in the proportion of re-hospitalized patients with CHF during the year in group 2 compared with group 1 was recorded: 50.3% and 31.8% of patients, respectively (OR = 2.2, 95% CI 1.5–3.2; $p < 0.001$). Physical activity of patients who were observed in Center for Treatment CHF the was significantly higher than among patients who were treated in another outpatient departments. *Conclusion:* Management of patients with CHF after decompensation in Heart failure clinic showed better results in comparison with the standard approach: the risks of general, cardiovascular mortality and nonfatal cardiovascular complications were statistically significantly lower. Patients with CHF who refused to be seen at Heart failure clinic were more often hospitalized again during the year.

В последние 16 лет отмечается увеличение распространенности ХСН в Российской Федерации, при значительном увеличении числа пациентов с ХСН III–IV ФК [1–3]. Для этой когорты пациентов характерно частое развитие острой декомпенсации ХСН (ОДСН) и частые повторные госпитализации, что значительно удорожает ведение пациентов и диктует необходимость создания системы специализированной медицинской помощи больным ХСН и жесткого контроля за проведением медикаментозной терапии и физической реабилитации после выписки из стационара на амбулаторном этапе [4–6].

Фармакоэпидемиологические исследования показали, что стоимость ХСН как болезни очень высока, и ХСН сегодня является тяжелым бременем для здравоохранения развитых стран, например, в США ежегодно регистрируется более миллиона госпитализаций, связанных с данным заболеванием [7, 8]. Самым дорогим видом медицинской помощи для пациента с ХСН является госпитализация (до 69% от всей стоимости ведения пациента в год) [9]. По нашим данным, пациенты с ОДСН проводят в стационаре в среднем 11,3±2,7 койко-дней, а потребность в пребывании в реанимационном отделении среди всех поступающих больных с ОДСН составляет 19,8% [10]. Известно, что первая и последующие ОДСН ухудшают прогноз жизни пациента [11, 12], и важнейшей задачей становится профилактика повторных госпитализаций за счет активной реабилитации на амбулаторном этапе. Выполнение этой задачи возможно только при условии комплексного подхода к лечению, который включает в себя последовательную титрацию базисной терапии ХСН, направление пациентов на хирургические методы лечения ХСН, проведение физической и психологической реабилитации. Комплексный подход к ведению пациента с ХСН достоверно снижает стоимость болезни, улучшает прогноз и качество жизни [13, 14].

Риски смерти пациентов после ОДСН максимальные в первые 30 дней после выписки из стационара, что подтверждено в нашем исследовании среди пациентов, которые находились на амбулаторном этапе лечения после выписки и не имели активного наблюдения и дальнейшей титрации лекарственных средств [15, 16]. Отсутствие титрации базисной терапии ХСН и комплексного подхода к лечению приводят к значительному ухудшению прогноза жизни больных и увеличению частоты повторных госпитализаций [5].

За счет ослабления контроля со стороны врача амбулаторного звена и снижения приверженности к лечению отмечается синдром ускользания эффекта лечения ХСН в реальной клинической практике [2, 17]. Параллельно прогноз жизни пациентов ухудшается за счет отсутствия программ реабилитации как на стационарном, так и на амбулаторном этапах, которое наблюдается практически повсеместно в РФ [18].

За рубежом с успехом применяется система мультидисциплинарного «бесшовного» ведения пациентов с ХСН, когда учреждение обеспечивает преемственность по этапам лечения и обучения пациента с вовлечением в процесс реабилитации членов его семьи [19]. Главной задачей при открытии Городского центра лечения ХСН г. Н. Новгороде было создать и отработать систему «бесшовного» ведения пациентов с ХСН в условиях реальной клинической практики и проверить эффективность такого подхода в условиях отечественной системы здравоохранения.

Цель исследования: установить различия двух стратегий наблюдения пациентов с ХСН после ОДСН и определить эффективность лечения, реабилитационных мероприятий и прогноза жизни в зависимости от наблюдения в системе специализированного Городского центра лечения ХСН (ЦХСН) и в реальной амбулаторной практике.

Материалы и методы

Специализированный Городской центр лечения ХСН в г. Нижнем Новгороде был создан 4 марта 2016 года. ЦХСН организован на базе стационара, в который ежедневно экстренно поступают пациенты с ОДСН, имеющие нестабильную гемодинамику с необходимостью назначения внутривенно петлевых диуретиков. Маршрутизация пациентов в стационар ЦХСН осуществляется в основном за счет вызова бригад скорой и неотложной помощи и, в меньшей степени, с амбулаторного приема в ЦХСН при выявлении пациентов с ОДСН (госпитализация по экстренным показаниям). В структуру ЦХСН входят: кардиологическое отделение на 30 коек, реанимационное отделение на 6 коек, кабинет консультативной помощи пациентам с ХСН (кабинет врача кардиолога-специалиста по ХСН).

На стационарном этапе ведения пациента проводились диуретическая терапия, титрация доз основных лекарственных средств, воздействие на этиологические причины ХСН, и после купирования проявлений ОДСН начинался этап ранней физической реабилитации в соответствии со шкалой Борга [20]. Уже на этапе стационара пациенты выполняли дыхательные упражнения, по показаниям упражнения сидя и дозированную ходьбу. При выписке пациента определялся его реабилитационный потенциал, и в дальнейшем физическая реабилитация проводилась амбулаторно под контролем врача кардиолога-специалиста по ХСН [20]. Стационарный этап лечения включал в себя информирование и обучение в Школе пациента ХСН об образе жизни, питании,

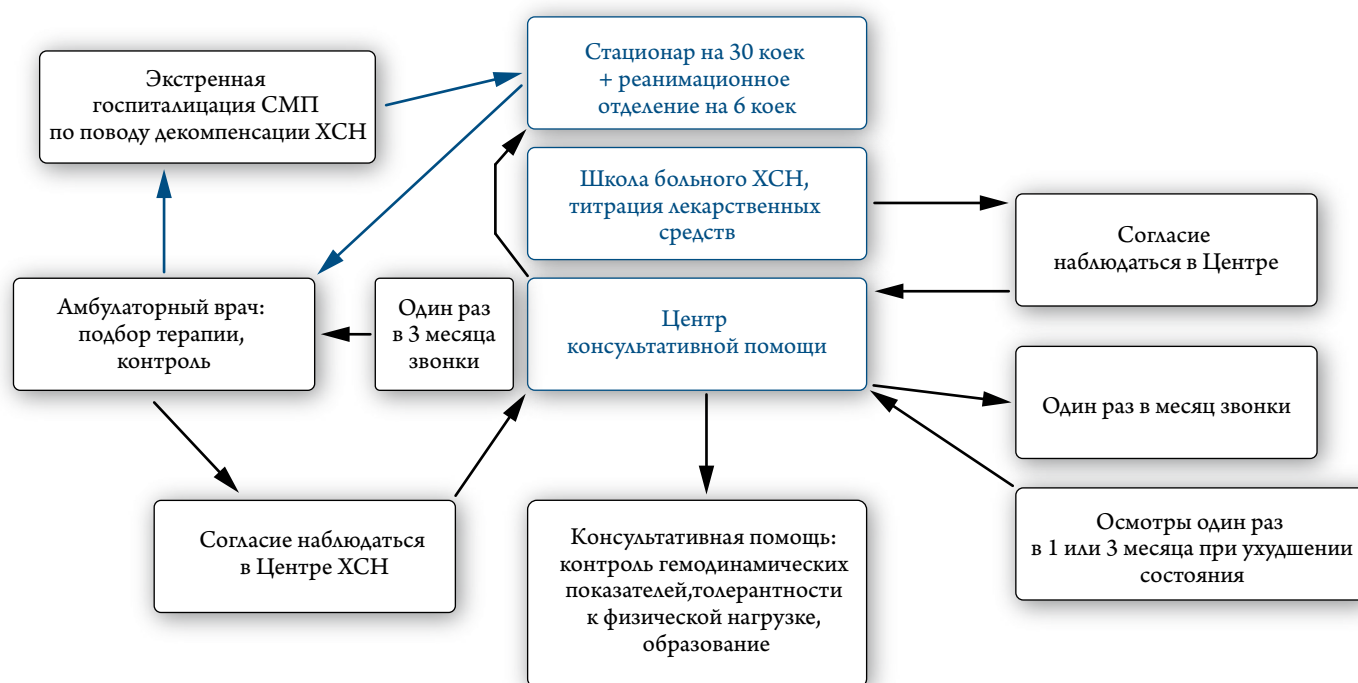
приеме лекарств при ХСН, самоконтроле веса и гемодинамических показателей, которая проводится с учетом рекомендаций ОССН [12, 21]. Уже в стационаре с помощью методик самоконтроля пациенты осваивали ведение дневников веса, диуреза, АД и пульса, ведение дневников питания. В дальнейшем и на стационарном, и на амбулаторном этапах с пациентом дополнительно проводилось обучение лечащим врачом-специалистом по ХСН.

Перед выпиской из стационара все пациенты проходили тест 6-мин ходьбы (ТШМХ) с определением ФК ХСН и дальнейшими рекомендациями по физической реабилитации.

При выписке больным рекомендовалось продолжить наблюдение в консультативном кабинете ЦХСН, где продолжались титрация основных лекарственных средств и лечение сопутствующей патологии. Если пациент не давал согласия на дальнейшее наблюдение в ЦХСН (рис. 1), то он продолжал наблюдаться в амбулаторно-поликлинических учреждениях (АПУ) г. Н. Новгорода.

При согласии пациента на наблюдение в ЦХСН повторный осмотр проводился через 1–2 недели после выписки в зависимости от тяжести состояния пациента, а в дальнейшем по индивидуальному плану 1 раз в 1–3 месяца. Пациентам оказывалась консультативная помощь кардиолога в целях достижения оптимальных доз основных лекарственных средств, эффективного контроля гемодинамических показателей и достижения максимальной толерантности к физической нагрузке, продолжалось индивидуальное обучение пациента. Не реже одного раза в месяц медицинская сестра консультативного кабинета

Рис. 1. Структура городского центра ХСН



ЦХСН выполняла звонки стабильным пациентам, наблюдавшимся в ЦХСН, и один раз в 3 месяца – пациентам, которые выбрали наблюдение в АПУ.

Был сформирован регистр пациентов с ХСН, которые поступали в стационар по поводу ОДСН. Из общего регистра на момент написания статьи были отобраны пациенты, кто наблюдался более одного года (648 пациентов с любой этиологией ХСН в возрасте старше 18 лет). В группу 1 включены пациенты, которые после выписки из стационара согласились продолжить наблюдение в ЦХСН (412 пациентов). Группу сравнения (группа 2) составили 236 пациентов, которые предпочли наблюдение в АПУ г. Нижнего Новгорода.

Хроническая СН диагностировалась согласно критериям Национальных рекомендаций ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН [21]. Всем пациентам, находящимся на лечении в стационаре ЦХСН, проводились общеклинические исследования и исследования с учетом этиологических причин ХСН. Оценка клинического состояния производилась с расчетом баллов по шкале оценки клинического состояния (ШОКС) на момент обращения в городской ЦХСН и после выписки из стационара [21]. Проводилась оценка ТШМХ и ШОКС в динамике в группе 1 через 6 и 12 месяцев

наблюдения. В группе 2 повторная оценка этих параметров была недоступна. ФВ ЛЖ оценивалась по Симпсону при включении в исследование. Сердечную недостаточность с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) диагностировали при ФВ ЛЖ $\geq 50\%$, промежуточной (СНпФВ) – при ФВ ЛЖ 40–49% и низкой (СНнФВ) – при ФВ ЛЖ $< 40\%$ [22]. Причина смерти пациентов в группах 1 и 2 устанавливалась на основании данных патологоанатомического вскрытия или заключения в медицинской карте амбулаторного пациента. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинской Декларации (пересмотр Всемирной медицинской ассоциации от 2013 года).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 7.0 для Windows. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (M , σ) при параметрическом распределении выборки. При нормальном распределении применялся критерий Стьюдента, а для анализа различий частот использовался критерий χ^2 . Для проверки гипотезы нормальности распределения использовался тест Шапиро–Уилка. В тех случаях, когда распределение отличалось от нормального, использовался тест Манна–Уитни, и при анализе парных выборок для оценки статистической значимости различий

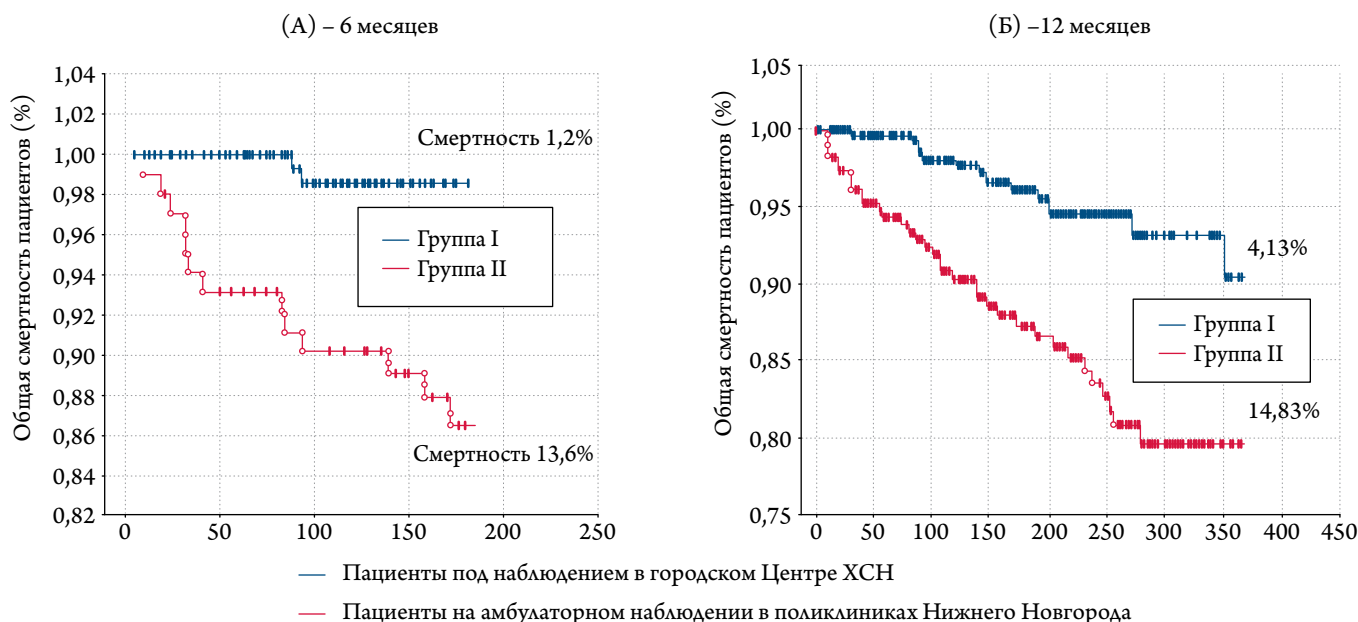
Таблица 1. Исходные клинические параметры пациентов исследуемых групп

Показатель	Группа 1, n=412	Группа 2, n=236	p*
Возраст, лет	70,3+10,1	71,6+11,0	0,08
70 лет и старше, % (n)	52,4 (216)	61,4 (200)	0,07
Мужчины/женщины, % (n)	42,5 (175)/57,5 (237)	42,8 (139)/57,2 (187)	0,96
Срок госпитализации, койко-дни	11,7+2,7	11,3+3,1	0,5
ИМТ, кг/м ²	30,6+7,6	31,9+12,0	0,9
САД, мм рт. ст.	135,3+24,2	137,6+25,9	0,3
ДАД, мм рт. ст.	78,3+13,1	79,5+13,6	0,06
САД <120 мм рт. ст., %	20,2 (83)	14,8 (48)	0,11
ЧСС, уд./мин	76,1+15,7	76,7+17,5	0,7
СНсФВ/СНпФВ/СНнФВ, % (n)	68,3 (282)/17,3 (71)/14,4 (59)	71,3 (232)/18,7 (61)/10,0 (33)	0,8/0,6/0,02
Исходный ТШМХ, м	258,2+123,1	302,3+126,4	0,01
I/II/III/IV ФК ХСН, % (n)	9,4 (39)/30,2 (124)/45,3 (187)/15,1 (62)	14,1 (46)/37,1 (121)/39,3 (128)/9,5 (31)	0,1/0,1/0,2/0,045
ШОКС, баллы	2 (Q1=1; Q3=3)	3 (Q1=2; Q3=5)	<0,001
АГ в анамнезе, % (n)	93,1 (384)	94,2 (307)	0,7
ИБС в анамнезе, % (n)	86,5 (356)	87,3 (285)	0,9
СД/НТУ в анамнезе, % (n)	25,7 (106)/9,8 (40)	29,8 (97)/12,7 (41)	0,3/0,3
ФП, % (n)	47,8 (200)	43,0 (140)	0,3
СКФ (СКД EPI) мл/мин/1,73 м ²	66,5+23,5	58,9+21,6	<0,001
СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , % (n)	33,5 (138)	36,4 (119)	0,5
ОНМК, % (n)	9,5 (39)	7,9 (26)	0,5
Анемия, % (n)	16,6 (68)	16,6 (54)	1,0
ХОБЛ, % (n)	8,5 (35)	6,9 (23)	0,4

* – достоверность различий между группами 1 и 2.

ТШМХ – тест 6-мин. ходьбы, ШОКС – шкала оценки клинического состояния, НТУ – нарушение толерантности к углеводам, ФП – фибрилляция предсердий, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

Рис. 2. Кривая выживаемости пациентов групп 1 и 2 через 6 (А) и 12 (Б) месяцев наблюдения среди пациентов с ХСН



использовался непараметрический критерий Уилкоксона. При сравнении двух групп для оценки интенсивности эффекта независимой переменной-предиктора на зависимую переменную-отклик определялся показатель отношения шансов (ОШ) и 95%-доверительный интервал (ДИ) для него. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Выживаемость пациентов представлена в виде кривых Каплан–Мейера.

Результаты

По основным клиническим и демографическим показателям группы 1 и 2 были сопоставимы (табл. 1). Обращает на себя внимание тот факт, что на амбулаторное лечение в ЦХСН остались пациенты с достоверно более высоким исходным уровнем баллов ШОКС, более низкими показателями ТШМХ, и они имели чаще СНсФВ.

Контроль веса в домашних условиях за период наблюдения в течение года выполняли 78,6 и 44,2% пациентов в группах 1 и 2 соответственно ($p_{1/2} < 0,0001$). При этом, при каждом осмотре врачом ЦХСН проводилось взвешивание пациентов группы 1 и обсуждение важности данного показателя. Пациенты группы 2 получали информацию о важности контроля веса от медицинской сестры при телефонном разговоре.

Мы проанализировали средние уровни АД и ЧСС через год наблюдения в исследуемых группах в сравнении с исходными показателями (табл. 2). Через год наблюдения средний уровень САД в группе 1 снизился, а в группе 2 повысился и различия между группами оказались статистически значимыми ($p_{1/2} < 0,001$). Средний уровень ДАД исходно не различался в исследуемых группах, но к году наблюдения различия оказались статистически

значимыми ($p_{1/2} = 0,005$). Средняя ЧСС также достигла значимых различий к концу первого года наблюдения при сравнении между группами 1 и 2 ($p_{1/2} = 0,03$).

Различия в гемодинамических показателях в представленных группах были обусловлены различиями в базисной терапии ХСН через год наблюдения. В группе 1 через год после выписки из стационара наблюдалась достоверно лучшая терапия ХСН по сравнению с группой 2. Блокаторы РААС в группе 1 получали 93,8%, а в группе 2 – 51,2% пациентов ($p_{1/2} < 0,001$), β -АБ – 96,7 и 68,1% соответственно ($p_{1/2} < 0,001$). Терапию антагонистами минералокортикоидных рецепторов получали 73,0% пациентов группы 1 и 47,1% в группе 2 ($p_{1/2} < 0,001$), а петлевые диуретики принимали через год наблюдения 50,4 и 28,5% пациентов соответственно ($p_{1/2} < 0,001$).

В группе наблюдения в ЦХСН на каждом приеме пациенты получали рекомендации по физической реабили-

Таблица 2. Гемодинамические параметры исходно и через год наблюдения в группах 1 и 2

Показатель	Исходно	Через 1 год	p^*
Группа 1 (n=412)			
САД, мм рт. ст.	135,3+24,2	126,0+13,3	<0,001
ДАД, мм рт. ст.	78,3+13,1	74,6+9,6	0,007
ЧСС, уд./мин	76,1+15,7	70,5+11,4	<0,001
Группа 2 (n=236)			
САД, мм рт. ст.	137,6+25,9	140,8+26,5	0,5
ДАД, мм рт. ст.	79,5+13,6	82,5+14,4	0,6
ЧСС, уд./мин	76,7+17,5	76,5+15,5	0,9

* – достоверность различий исходно/через год наблюдения.

Таблица 3. Исходы у пациентов групп 1 и 2 через год наблюдения

Показатель	Группа 1, n=412	Группа 2, n=236	p*	ОШ, 95% ДИ
Общая смертность, %	4,13	14,83	<0,001	4,0; 2,2–7,4
Смертность от сердечно-сосудистых причин, %	3,3	11,4	<0,001	3,8; 2,0–7,4
Смертность от ОДСН, %	2,1	7,6	<0,001	3,8; 1,7–8,7
Сердечно-сосудистые осложнения, %	1,6	5,1	0,01	3,2; 1,2–8,3
Все ОНМК, ВТЭО, ТЭЛА, %	1,4	6,3	0,001	4,4; 1,7–11,6
Повторные госпитализации в течение года, %	31,8	50,3	<0,001	2,2; 1,5–3,2

* – достоверность различий между группами 1 и 2.

ОДСН – острая декомпенсация СН, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения,

ВТЭО – венозные тромбоэмболические осложнения, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии.

литации. При невыполнении методов немедикаментозного лечения или физической реабилитации с пациентом проводилось индивидуальное дополнительное обучение врачом кардиологом-специалистом по ХСН. Но, несмотря на это, через год наблюдения из 100% пациентов, начавших физическую реабилитацию в условиях стационара, продолжили ее в амбулаторных условиях всего 26,6% пациентов группы 1 и 10,7% пациентов группы 2 ($p_{1/2}=0,0001$).

Исходы у пациентов исследуемых групп представлены в таблице 3. Мы провели анализ выживаемости пациентов в условиях городского ЦХСН и в условиях АПУ (рис. 2, табл. 3). Выживаемость пациентов после ОДСН снижается среди больных ХСН, которые предпочли наблюдение в АПУ, уже через 50 дней. За период наблюдения 6 месяцев риск общей смертности в группе 2 был выше в 12,7 раз (рис. 2А., табл. 3). Эта закономерность сохраняется в течение всего периода наблюдения за больными с достоверными различиями к концу года и увеличением риска смерти в 4 раза в группе пациентов АПУ (рис. 2Б, табл. 3). Обращает внимание, что расхождение кривых Каплана-Мейера происходит в течение первых 30–40 дней, что указывает на необходимость максимального контроля за больными ХСН после ОДСН в данный период времени.

Смертность от сердечно-сосудистых причин оказалась в 3,8 раза выше в группе пациентов под наблюдением в АПУ. Мы проанализировали отдельно смертность по причине ОДСН, которая оказалась также в 3,8 раза выше в группе 2 в сравнении с группой 1, что отражает качество проводимой на амбулаторном этапе базисной терапии ХСН. Нефатальные сердечно-сосудистые осложнения в группе 2 регистрировались в 3,2 чаще, чем в группе 1 (табл. 3).

Учитывая, что на исходы у пациентов с ХСН влияет дополнительная терапия, мы проанализировали суммарно все фатальные и нефатальные острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) по ишемическому типу, тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) и венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО) других

локализаций. В исследуемых группах наблюдалась высокая ассоциация ХСН и фибрилляции предсердий (ФП) (47,8% в группе 1 и 43% в группе 2, $p_{1/2}=0,3$), что естественно требовало назначения антикоагулянтов (табл. 1). Через год наблюдения антикоагулянты получали 91,7% пациентов с ФП в группе 1; из них 52,9% пациентов принимали новые оральные антикоагулянты. В группе 2 антикоагулянтную терапию получали только 49% пациентов с ФП, и новые оральные антикоагулянты были назначены в 25,6% случаев. Различия в качестве антикоагулянтной терапии оказались значимыми и сформировали худшие исходы в группе 2, где частота фатальных и нефатальных ОНМК, ТЭЛА и ВТЭО оказалась достоверно выше в 4,4 раза (табл. 3).

Мы проанализировали повторные госпитализации в течение года у пациентов исследуемых групп. Результаты указывают на достоверное увеличение доли повторно госпитализированных пациентов с ХСН в течение года в группе 2 по сравнению с группой 1: 50,3 и 31,8% пациентов соответственно (ОШ=2,2; 95% ДИ: 1,5–3,2; $p_{1/2}<0,001$).

Обсуждение

В РФ в последние годы с успехом применяются современные лекарственные средства и высокотехнологичные методы лечения. К сожалению, зачастую это доступно только крупным городам и центральным регионам. В реальной клинической практике мы далеки от повсеместного назначения хотя бы базисной терапии пациентам с ХСН, поэтому прогноз особенно после госпитализации по поводу ОДСН остается крайне неблагоприятным [2, 10, 16].

В течение госпитализации у данной категории пациентов остается высокий риск смертельного исхода, который варьирует от 7 до 10% случаев [4, 7, 15, 23]. В течение года после выписки из стационара по поводу ОДСН прогноз становится хуже по сравнению с пациентами, не имеющими предшествующей декомпенсации за предыдущий год [4, 7, 24]. Ранее было показано, что в РФ общая смертность после выписки из стационара по поводу ОДСН

достигает 25,1%: 46,4% пациентов умерли в течение года при АД <120/80 мм рт. ст. и 22,1% пациентов – при уровне АД >140/90 мм рт. ст. [23]. В европейских исследованиях за последние 30 лет общая смертность больных с ХСН, имеющих в анамнезе госпитализации по поводу декомпенсации, остается высокой – 30–45% [4, 7, 24].

Безусловно, титрация базисной терапии и физическая реабилитация должны быть начаты в стационаре и продолжены на амбулаторном этапе. Обязательным условием является продолжение той терапии, которая назначена в стационаре, так как известно, что смена лекарств значимо увеличивает риски смертельных исходов пациента [2, 23].

Параллельное обучение и физическая реабилитация возможны только благодаря созданию команды, в которую входят врач-кардиолог, медицинская сестра с обязанностями обучения контролю гемодинамических показателей, веса, определения реабилитационного потенциала по данным ТШМХ. В функциональные обязанности медсестры, подготовленной к ведению больных ХСН, должны входить непосредственный контроль за пациентом и общение с родственниками, включая постоянный телефонный контроль [25]. При необходимости целесообразно создание мультидисциплинарной бригады, куда могут входить пульмонолог, эндокринолог, инструктор по физическим тренировкам, что признано высокоэффективным подходом к лечению пациентов с ХСН [26, 27].

Применение специализированного подхода к ведению больных после ОДСН приводит к снижению риска общей и сердечно-сосудистой смертности в 4 раза в течение года наблюдения. Ранее мы опубликовали результаты первых 6 месяцев наблюдения, где различия в общей и сердечно-сосудистой смертности были более выражены при сравнении групп наблюдения ЦХСН и АПУ [16]. Полученные нами результаты весьма схожи с результатами международной практики по ведению больных ХСН после выписки из стационара по поводу ОДСН при условии мультидисциплинарного подхода [13, 14, 27–31]. В ранее проведенных исследованиях было показано, что пациенты с ХСН, которые после выписки из стационара в течение 6 месяцев не наблюдались специалистами мультидисциплинарной бригады, имели 43% риск смертельного исхода в течение года по сравнению с группой больных активного наблюдения – 27%, $p=0,001$ [32]. Мета-анализ McAlister F. A., включивший 5039 пациентов из 29 рандомизированных исследований, показал, что ведение пациентов с использованием мультидисциплинарной бригады снижает риски общей смертности на 25% (95% ДИ: 0,59–0,96), потребности в госпитализациях на 26% (95% ДИ: 0,63–0,87) [19]. Важно отметить, что мультидисциплинарные центры как в странах

Европы, так и в США, Австралии и Новой Зеландии показали более выраженное снижение рисков общей смертности и госпитализаций по поводу ХСН именно в первые 3–6 месяцев ведения пациентов с сохранением преимуществ специализированного подхода и через 12 месяцев [33].

Программы активизации медикаментозной и реабилитационной помощи больным ХСН оказались менее эффективны по сравнению с комбинированной программой активизации больного и проведением телефонного контроля в отношении снижения риска общей смертности и повторных госпитализаций [19]. Кокрейновский обзор сравнительной эффективности телемониторинга или структурированных телефонных звонков показал, что телемониторинг может несколько эффективнее снижать риски общей смертности, но обе тактики одинаково снижают потребность в повторных госпитализациях по поводу ОДСН [34].

Хотя пациенты, наблюдающиеся в ЦХСН, были тяжелее, но уже через год наблюдения они стали гемодинамически более стабильными. По всем проанализированным исходам группа пациентов под наблюдением в АПУ оказалась значимо хуже, что явилось следствием неэффективности терапии, проводимой на амбулаторном этапе, низкой приверженности пациентов к лечению и физической реабилитации при отсутствии жесткого контроля со стороны медицинского персонала.

Мы видим, что со стороны пациента наблюдается низкая приверженность к выполнению индивидуально подобранной программы физической реабилитации, что вероятно связано с коморбидностью и исходно низкой физической культурой. Среди пациентов, амбулаторно наблюдавшихся в ЦХСН, достоверно больше больных, продолживших упражнения и дозированную ходьбу, хотя их число в целом невелико.

Современный этап развития медицины подходит к тому, что число больных ХСН становится все больше, риски формирования ОДСН и повторных госпитализаций у данной категории высокие за счет полиморбидности ХСН и возраста пациентов. Мы можем закрывать глаза на создавшуюся ситуацию, но при отсутствии формирования специализированной службы лечения больных ХСН нам будет очень тяжело снизить сердечно-сосудистую смертность в РФ.

Выводы

Центры лечения больных ХСН позволяют создавать условия для более эффективного лечения пациентов с ХСН, в течение года достоверно снижаются риски общей, сердечно-сосудистой смертности, нефатальных сердечно-сосудистых осложнений; экономическая выгода обусловлена достоверным снижением числа повтор-

ных госпитализаций по сравнению с пациентами, наблюдающимися в АПУ.

Эффективный и планомерный контроль в специализированном центре ХСН по сравнению с реальной клинической практикой позволяет быстрее назначить полноценную базисную терапию ХСН, что достоверно улучшает гемодинамические показатели и физическую активность больных.

Все пациенты с ХСН исходно обучались контролю за своим состоянием (АД, ЧСС, вес), но именно паци-

енты специализированного центра ХСН показали более высокую приверженность, чем пациенты АПУ.

Использование контрольных телефонных звонков и регулярных консультаций врача-кардиолога специалиста по ХСН в структуре лечебных мероприятий приводит к повышению приверженности к физической реабилитации пациентов специализированного центра по сравнению с пациентами АПУ.

Конфликт интересов не заявлен.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Fomin I. V., Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T., Badin Yu. V., Galyavich A. S. et al. Prevalence of chronic heart failure in European part of Russian Federation - Data of AGE-CHF (Part II). Russian Heart Failure Journal. 2006;7(3):112–5. [Russian: Фомин И. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Бадин Ю. В., Галаявич А. С. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2006;7(3):112–5.]
2. Fomin I. V. Chronic heart failure in Russian Federation: what do we know and what to do. Russian journal of cardiology. 2016;8:7–13. [Russian: Фомин И. В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать. Российский кардиологический журнал. 2016;8:7–13.]. DOI: 10.15829/1560-4071-2016-8-7-13
3. Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T., Fomin I. V., Badin Yu. V., Polyakov D. S. et al. Etiological causes of CHF formation in the European part of the Russian Federation (hospital stage). Russian Heart Failure Journal. 2011;12(6):333–8. [Russian: Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Фомин И. В., Бадин Ю. В., Поляков Д. С. и др. Этиологические причины формирования ХСН в Европейской части Российской Федерации (госпитальный этап). Журнал Сердечная недостаточность. 2011;12(6):333–8.]. DOI: 10.18087/rhfj.2011.6.1589
4. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozdz J et al. EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). European Journal of Heart Failure. 2013;15(7):808–17. DOI: 10.1093/eurjhf/hft050
5. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. American Heart Journal. 2007;154(2):260–6. DOI: 10.1016/j.ahj.2007.01.041
6. Mareev V. Yu., Arutyunov G. P., Astashkin E. I., Vertkin A. L., Glezer M. G., Lopatin Yu. M. et al. Acute decompensated heart failure. Consensus of Russian experts, 2014. Russian Heart Failure Journal. 2014;15(5):321–36. [Russian: Мареев В. Ю., Арутюнов Г. П., Асташкин Е. И., Вёрткин А. Л., Глезер М. Г., Лопатин Ю. М. и др. Острая декомпенсированная сердечная недостаточность. Согласованная позиция российских экспертов – 2014. Журнал Сердечная Недостаточность. 2014;15(5):321–36.]. DOI: 10.18087/rhfj.2014.5.2024
7. British society for heart failure. National Heart Failure Audit april 2013 – march 2014. Av. at: <http://www.ucl.ac.uk/nicor/audits/heart-failure/documents/annualreports/hfannual13-14.pdf>.
8. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report from the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):e38–360. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000350
9. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJV. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. European Journal of Heart Failure. 2002;4(3):361–71. PMID: 12034163
10. Vinogradova N. G., Zhirkova M. M., Fomin I. V., Polyakov D. S., Fomin IV, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education, 'Nizhny Novgorod State Medical Academy' of the Ministry of Health of the Russian Federation et al. Efficacy of therapy for chronic heart failure at the outpatient stage in the conditions of a municipal center for CHF. Russian Heart Failure Journal. 2017;18(4):270–8. [Russian: Виноградова Н. Г., Жиркова М. М., Фомин И. В., Поляков Д. С. Эффективность лечения хронической сердечной недостаточности на амбулаторном этапе в условиях городского центра ХСН. Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(4):270–8.]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.4.2355
11. Bubnova M. G., Aronov D. M., Krasnitskiy V. B., Novikova N. K., Matveeva I. F., Ioseliani D. G. Comprehensive medical rehabilitation program after percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction in patients with coronary heart disease and arterial hypertension: efficacy, safety, and the results of remote monitoring. Cardio-somatiks. 2015;6(1):6–11. [Russian: Бубнова М. Г., Аронов Д. М., Красницкий В. Б., Новикова Н. К., Матвеева И. Ф., Иоселиани Д. Г. Комплексная программа медицинской реабилитации после чрескожного коронарного вмешательства при остром инфаркте миокарда у больных ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией: эффективность, безопасность и результаты отдаленного наблюдения. CardioСоматика. 2015;6(1):6–11]
12. Arutyunov G. P., Kolesnikova E. A., Begrambekova Yu. L., Orlova Ya. A., Rylova A. K., Aronov D. M. et al. Exercise training in chronic heart failure: practical guidance of the Russian Heart Failure Society. Russian Heart Failure Journal. 2017;18(1):41–66. [Russian: Арутюнов Г. П., Колесникова Е. А., Бергамбекова Ю. Л., Орлова Я. А., Рылова А. К., Аронов Д. М. и др. Рекомендации по назначению физических тренировок пациентам с хронической сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):41–66.]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2339
13. Doughty R, Wright S, Walsh H. Randomized, controlled trial of integrated heart failure management. The Auckland Heart Failure Management Study. European Heart Journal. 2002;23(2):139–46. DOI: 10.1053/eurhj.2001.2712
14. Krumholz HM, Amatruda J, Smith GL, Mattera JA, Roumanis SA, Radford MJ et al. Randomized trial of an education and support intervention to prevent readmission of patients with heart failure. Journal of the American College of Cardiology. 2002;39(1):83–9. PMID: 11755291
15. Di Tano G, De Maria R, Gonzini L, Aspromonte N, Di Lenarda A, Felola M et al. The 30-day metric in acute heart failure revisited: data from IN-HF Outcome, an Italian nationwide cardiology registry: The 30-day metric in acute heart failure. European Journal of Heart Failure. 2015;17(10):1032–41. DOI: 10.1002/ehfj.290
16. Vinogradova N. G. Effectiveness of specialized medical care in patients with chronic heart failure. Russian Heart Failure Journal. 2017;18(2):122–32. [Russian: Виноградова Н. Г. Эффективность специализированной медицинской помощи больным хронической сердечной недостаточностью. Журнал Сердечная недостаточность. 2017;18(2):122–32.]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.2.2313

17. Fomin I. V., Polyakov D. S., Badin Yu. V., Belenkov Yu. N., Mareev V. Yu., Ageev F. T. et al. Arterial hypertension in European Russia from 1998 to 2007: What did we achieve at the population level? *Russian Heart Journal*. 2016;15(5):369–78. [Russian: Фомин И. В., Поляков Д. С., Бадин Ю. В., Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. и др. Артериальная гипертензия в Европейской части Российской Федерации с 1998 по 2007 год: чего мы добились на популяционном уровне? *Сердце: журнал для практикующих врачей*. 2016;15(5):369–78.]. DOI: 10.18087/RHJ.2016.5.2240
18. Taylor RS, Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, Coats AJS, Dalal H et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014;(4):CD003331. DOI: 10.1002/14651858.CD003331.pub4
19. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, McMurray JJV. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;44(4):810–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.05.055
20. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1982;14(5):377–81. PMID: 7154893
21. Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Koroteev A. V., Mareev Yu. V., Ovchinnikov A. G. et al. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision) Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14(7):379–472. [Russian: Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2013;14(7):379–472.]. DOI: 10.18087/rhfj.2013.7.1860
22. Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3–40. [Russian: Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграмбекова Ю. Л., Беленков Ю. Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2017;18(1):3–40.]. DOI: 10.18087/rhfj.2017.1.2346
23. Polyakov D. S., Fomin I. V., Valikulova F. Yu., Vaisberg A. R., Kraiem N., Badin Yu. V. et al. The EPOCH-CHF epidemiological program: decompensated chronic heart failure in real-life clinical practice (EPOCH-D-CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2016;17(5):299–305. [Russian: Поляков Д. С., Фомин И. В., Валикулова Ф. Ю., Вайсберг А. Р., Краием Н., Бадин Ю. В. и др. Эпидемиологическая программа ЭПОХА-ХСН: Декомпенсация хронической сердечной недостаточности в реальной клинической практике (ЭПОХА-Д-ХСН). *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;17(5):299–305.]. DOI: 10.18087/rhfj.2016.5.2239
24. Maggioni AP. Epidemiology of Heart Failure in Europe. *Heart Failure Clinics*. 2015;11(4):625–35. DOI: 10.1016/j.hfc.2015.07.015
25. Riley JP, Astin F, Crespo-Leiro MG, Deaton CM, Kienhorst J, Lambrinou E et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology heart failure nurse curriculum: Heart failure nurse curriculum. *European Journal of Heart Failure*. 2016;18(7):736–43. DOI: 10.1002/ejhf.568
26. Rich MW, Beckham V, Wittenberg C, Leven CL, Freedland KE, Carney RM. A Multidisciplinary Intervention to Prevent the Readmission of Elderly Patients with Congestive Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 1995;333(18):1190–5. DOI: 10.1056/NEJM199511023331806
27. Kasper EK, Gerstenblith G, Heffter G, Van Anden E, Brinker JA, Thiemann DR et al. A randomized trial of the efficacy of multidisciplinary care in heart failure outpatients at high risk of hospital readmission. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39(3):471–80. DOI: 10.1016/S0735-1097(01)01761-2
28. Thompson DR, Roebuck A, Stewart S. Effects of a nurse-led, clinic and home-based intervention on recurrent hospital use in chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure*. 2005;7(3):377–84. DOI: 10.1016/j.ejheart.2004.10.008
29. Riegel B, Carlson B, Kopp Z, LePetri B, Glaser D, Unger A. Effect of a standardized nurse case-management telephone intervention on resource use in patients with chronic heart failure. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162(6):705–12. PMID: 11911726
30. Blue L, Strong E, Murdoch DR. Improving long-term outcome with specialist nurse intervention in heart failure: a randomized trial. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2001;323:1112–5
31. Strömberg A, Mårtensson J, Fridlund B, Levin L-A, Karlsson J-E, Dahlström U. Nurse-led heart failure clinics improve survival and self-care behaviour in patients with heart failure: results from a prospective, randomised trial. *European Heart Journal*. 2003;24(11):1014–23. PMID: 12788301
32. Masters J, Morton G, Anton I, Szymanski J, Greenwood E, Grogono J et al. Specialist intervention is associated with improved patient outcomes in patients with decompensated heart failure: evaluation of the impact of a multidisciplinary inpatient heart failure team. *Open Heart*. 2017;4(1):e000547. DOI: 10.1136/openhrt-2016-000547
33. Stewart S. Financial aspects of heart failure programs of care. *European Journal of Heart Failure*. 2005;7(3):423–8. DOI: 10.1016/j.ejheart.2005.01.001
34. Inglis SC, Clark RA, McAlister FA, Stewart S, Cleland JGF. Which components of heart failure programmes are effective? A systematic review and meta-analysis of the outcomes of structured telephone support or telemonitoring as the primary component of chronic heart failure management in 8323 patients: Abridged Coc. *European Journal of Heart Failure*. 2011;13(9):1028–40. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr039

Материал поступил в редакцию 30/08/2018

Бобылев А. А.¹, Рачина С. А.², Авдеев С. Н.³, Козлов Р. С.⁴, Младов В. В.⁵

¹ – ГБОУ ВПО «СГМУ» МЗ РФ, 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28,

² – ФГАОУ ВО «РУДН», 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6,

³ – ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» МЗ РФ (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,

⁴ – НИИ АХ ГБОУ ВПО «СГМУ» МЗ РФ, 214019, Смоленск, ул. Кирова, д. 46а,

⁵ – ЗАО «Биокад», 191186, г. Санкт-Петербург, ул. Итальянская, д. 17

ОПРЕДЕЛЕНИЕ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА ПРИ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КАК КРИТЕРИЙ НАЗНАЧЕНИЯ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Ключевые слова: внебольничная пневмония, хроническая сердечная недостаточность, С-реактивный белок, биомаркеры

Ссылка для цитирования: Бобылев А. А., Рачина С. А., Авдеев С. Н., Козлов Р. С., Младов В. В.

Определение С-реактивного белка при внебольничной пневмонии на фоне хронической сердечной недостаточности как критерий назначения антибактериальной терапии. Кардиология. 2019;59(2S):40–46

РЕЗЮМЕ

Цель. Доказать, что алгоритм назначения системной антибактериальной терапии (АБТ) у пациентов с предполагаемой внебольничной пневмонией (ВП) и сопутствующей ХСН, основанный на дополнительном определении уровня С-реактивного белка (С-РБ) в сыворотке крови, не влияет на исходы заболевания. **Материалы и методы.** Открытое одноцентровое рандомизированное проспективное исследование не меньшей эффективности включало 160 взрослых пациентов с доказанной ХСН II–IV ФК, госпитализированных с предварительным диагнозом нетяжелой ВП. Больные были рандомизированы в соотношении 1:1 в две группы: 1 – с дополнительным определением уровня С-РБ (n=80), 2 – с использованием рутинных методов диагностики (n=80). Системная АБТ в группе 1 назначалась только при сывороточной концентрации С-РБ >28,5 мг/л (пороговый уровень биомаркера, рассчитанный на предшествующем этапе исследования), группа 2 получала стандартное лечение. Проверка гипотезы не меньшей эффективности предложенного алгоритма по сравнению с общепринятым проводилась по доле пациентов, достигших клинического успеха на 12–14 день лечения (первичная конечная точка). Граница не меньшей эффективности была принята равной $\delta = -13,5\%$. Дополнительно оценивались вторичные конечные точки: ранняя клиническая эффективность терапии на 3–5 день, ранние неблагоприятные исходы в стационаре (развитие осложнений, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), смерть), смерть или повторная госпитализация по поводу рецидива ВП/декомпенсации ХСН на 28 день, летальность на 90, 180 день. Межгрупповые различия по данным показателям, а также по всем остальным параметрам рассчитывались с использованием стандартных статистических методов. **Результаты.** Первичной конечной точки достигли 76 больных в каждой группе. Системную АБТ в группе 1 получал 51 (67,1%) пациент, а в группе 2 – 76 (100%), $p < 0,05$. Группы 1 и 2 оказались сопоставимы ($p > 0,05$) по всем конечным точкам исследования: клинический успех – 70 (92,1%) и 69 (90,8%), $\Delta = 1,3\%$ (односторонний 97,5% ДИ: – 8,25% для границы не меньшей эффективности $\delta = -13,5\%$); ранняя клиническая эффективность – 66 (86,8%) и 68 (89,5%); перевод в ОРИТ – 1 (1,3%) и 1 (1,3%); развитие осложнений – 20 (26,3%) и 22 (28,9%); повторная госпитализация – 5 (6,6%) и 6 (7,9%); летальность в стационаре – 2 (2,6%) и 1 (1,3%), на 28 день – 3 (3,9%) и 2 (2,6%), на 90 день – 5 (6,6%) и 4 (5,3%), на 180 день – 8 (10,5%) и 9 (11,8%) случаев соответственно. **Заключение.** У пациентов с ХСН и предполагаемым диагнозом нетяжелой ВП дополнительное определение сывороточного С-РБ для решения вопроса о необходимости системной АБТ не ухудшало исходы и прогноз заболевания, однако позволяло существенно снизить частоту назначения антимикробных препаратов.

Bobylev A. A.¹, Rachina S. A.², Avdeev S. N.³, Kozlov R. S.⁴, Mladov V. V.⁵

¹ – Smolensk State Medical University, Krupskaya 28, Smolensk 214019,

² – Peoples' Friendship University of Russia, Miklukho-Maklaya str. 6, Moscow 117198,

³ – I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Trubetskaya 8, Bldg. 2, Moscow 119991,

⁴ – Research Institute of antimicrobial chemotherapy, Smolensk State Medical University, Kirova 46a, Smolensk 214019

⁵ – Company Biocad, Italian st., 17, St. Petersburg 191186

C-REACTIVE PROTEIN EVALUATION IN COMMUNITY- ACQUIRED PNEUMONIA WITH COMORBID CHRONIC HEART FAILURE AS CRITERION OF ANTIBIOTIC PRESCRIPTION

Keywords: community-acquired pneumonia, chronic heart failure, C-reactive protein, biomarkers

For citation: Bobylev A. A., Rachina S. A., Avdeev S. N., Kozlov R. S., Mladov V. V. C-reactive protein evaluation in community-acquired pneumonia with comorbid chronic heart failure as criterion of antibiotic prescription. Kardiologiia. 2019;59(2S):40–46

SUMMARY

Aim. To prove that diagnostic algorithm based on additional measurement of serum C-reactive protein (CRP) for administration of systemic antibacterial therapy (ABT) to patients with suspected community-acquired pneumonia (CAP) and concomitant chronic heart failure (CHF) does not influence outcomes of disease. **Materials and methods.** This open, single-center, randomized, prospective, non-inferiority study included 160 adult patients with documented functional class II–IV CHF who had been admitted with a preliminary diagnosis of non-severe CAP. Patients were randomized at 1:1 to two groups; group 1 – with additional measurement of CRP (n=80) and group 2 – with the use of routine diagnostic methods (n=80). In group 1, systemic ABT was administered only when serum CRP was >28.5 mg/l (threshold level of the biomarker calculated at the previous stage of the study); group 2 received a standard treatment. Non-inferiority test result for both algorithms was evaluated by the number of patients with clinical success on days 12–14 (primary endpoint). Non-inferiority margin was $\delta = -13.5\%$. In addition secondary endpoints (early clinical response on days 3–5; early in-hospital adverse events (development of complications; admission to intensive care unit (ICU); death), death, recurrent CAP or CHF worsening with readmission at 28 day; mortality at 90 and 180 days) were estimated. Standard statistical tools were used for all intergroup comparisons. **Results:** 76 patients of each group reached the primary endpoint. Systemic ABT was administered to 51 (67.1%) patients in group 1 and 76 (100%) patients in group 2 ($p < 0.05$). Both groups were comparable ($p > 0.05$) regarding all endpoints: clinical success, 70 (92.1%) vs. 69 (90.8%), $\Delta = 1.3\%$ (one-sided 97.5% CI: -8.25% for non-inferiority margin $\delta = -13.5\%$); early clinical response, 66 (86.8%) vs. 68 (89.5%); admission to ICU, 1 (1.3%) vs. 1 (1.3%); development of complications, 20 (26.3%) vs. 22 (28.9%); readmission, 5 (6.6%) vs. 6 (7.9%); in-hospital mortality, 2 (2.6%) vs. 1 (1.3%), mortality at 28 day, 3 (3.9%) vs. 2 (2.6%), at 90 day, 5 (6.6%) vs. 4 (5.3%), at 180 day, 8 (10.5%) vs. 9 (11.8%) cases, respectively. **Conclusion:** additional measurement of serum CRP in patients with CHF and suspected non-severe CAP was able to reduce rate of systemic ABT administration without outcomes and prognosis worsening.

Объективные трудности диагностики внебольничной пневмонии (ВП) приобретают особую актуальность у пациентов с коморбидной патологией сердечно-сосудистой системы, которая относится к ведущим факторам, определяющим как риск развития самой ВП, так и ее прогноз. Одним из таких заболеваний является ХСН [1]. Рентгенологические методы исследования органов грудной полости (ОГП), применяемые в рутинной клинической практике, у данной категории пациентов характеризуются недостаточно высокой специфичностью, что нередко приводит к гипердиагностике пневмонии [2]. Основным неблагоприятным следствием данной проблемы является необоснованное назначение системной антибактериальной терапии (АБТ), повышающее риск селекции антибиотикорезистентности и неблагоприятных лекарственных реакций [3].

Включение в стандартный алгоритм обследования пациентов с предположительным диагнозом ВП определения различных сывороточных биомаркеров воспаления (С-реактивный белок (С-РБ), прокальцитонин, цитокины) позволяет существенно повысить эффективность диагностических моделей, основанных на рутинных клинических, рентгенологических и лабораторных методах [4, 5]. Одним из наиболее изученным в данном аспекте следует считать С-РБ.

В ряде исследований были рассмотрены различные пороговые значения данного белка, позволяющие с варибельным уровнем эффективности подтверждать ВП, дифференцировать ее от других инфекций дыхательных путей (ИДП) и заболеваний неинфекцион-

ной этиологии (в том числе с декомпенсацией ХСН) [4–8]. Некоторыми авторами предложены алгоритмы, включавшие определение С-РБ в сыворотке крови с целью решения вопроса о целесообразности назначения системной АБТ при ИДП [9, 10]. В то же время в доступной литературе не представлены данные об аналогичных исследованиях, выполненных на субпопуляции больных, страдающих ХСН.

Цель исследования: доказать, что алгоритм назначения системной АБТ у пациентов с предполагаемой ВП и сопутствующей ХСН, основанный на дополнительном определении уровня С-РБ в сыворотке крови, не влияет на исходы заболевания.

Материалы и методы

Проспективное исследование проводилось на базе стационара г. Смоленска в 2016–2018 гг. В нем принимали участие госпитализированные пациенты в возрасте 40 лет и старше с подтвержденной ХСН II–IV ФК и предварительным клиническим диагнозом нетяжелой ВП, который оценивался по 4-уровневой шкале Лайкерта как «возможный» или «вероятный». На догоспитальном этапе системные АМП больные не получали. Диагноз ХСН соответствовал критериям, представленным в национальных рекомендациях ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН [11]. Методом случайной рандомизации пациенты распределялись в 2 равные группы: 1 группа, в которой дополнительно определялся С-РБ сыворотки крови, и 2 группа, диагностический поиск в которой выполнялся с использованием рутинных методов. Пороговый уро-

вень С-РБ, достаточный для назначения системной АБТ в группе 1, был рассчитан на предшествующем этапе исследования и составил 28,5 мг/л (чувствительность метода – 85%, специфичность – 91%) [2].

Всем больным выполнялись стандартные клинические, лабораторные и инструментальные исследования. Выбор фармакотерапии осуществлялся лечащим врачом согласно стандартам, принятым в лечебном учреждении. Пациентам группы 1 с уровнем сывороточного С-РБ $\leq 28,5$ мг/л системная АБТ не назначалась или отменялась в течение первых 24 часов. При этом все больные получали адекватную кардиотропную терапию.

Первичной конечной точкой исследования являлась эффективность лечения на 10–14 сутки, определяемая долей больных с клинической успехом (положительная динамика респираторных симптомов без ухудшения рентгенологической картины). При положительной клинической и отрицательной рентгенологической динамике эффективность терапии не оценивалась, и первичная конечная точка считалась недостигнутой. В качестве вторичных конечных точек исследования рассматривались: ранняя клиническая эффективность терапии (доля больных с клиническим улучшением на 3–5 сутки лечения); частота ранних неблагоприятных исходов в стационаре (развитие осложнений, перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), смерть); частота неблагоприятных исходов в течение 28 дней от момента госпитализации в стационар (повторная госпитализация по поводу ВП, декомпенсации ХСН, смерть); показатель летальности в течение 90 и 180 дней от момента госпитализации в стационар.

Общая продолжительность наблюдения за пациентами составляла 6 месяцев и предполагала шесть визитов: 1 визит – первые 24 часа с момента госпитализации (включение в исследование), 2 визит – 3–5 день лечения (оценка ранней клинической эффективности), 3 визит – 10–14 день лечения (оценка исхода заболевания), 4 визит – 29–36 день с момента госпитализации (повторная оценка исхода заболевания (при необходимости), оценка летальности, частоты рецидивов ВП и эпизодов декомпенсации ХСН (повторная госпитализация)), 5 визит – 91–98 день с момента госпитализации (оценка летальности), 6 визит – 181–188 день с момента госпитализации (оценка летальности).

Для расчета количества пациентов применялся подход с фиксированной границей не меньшей эффективности. При этом для демонстрации не меньшей эффективности необходимо было сохранить как минимум 85% эффекта стандартного алгоритма. При соотношении объема выборок 1:1 с одинаковой предполагаемой долей клинического успеха на уровне 90% для дости-

жения не менее 80% мощности ($\beta=0,2$) при односторонней ошибке I рода $\alpha=2,5\%$ и коэффициенте сохранения эффекта стандартного алгоритма 0,85 граница не меньшей эффективности (δ) соответствовала –13,5%. Для реализации данного дизайна в исследование необходимо было включить 152 пациента (по 76 в каждой группе), отобранных согласно критериям включения/исключения и достигших первичной конечной точки. Поскольку анализ проводился по протоколу, а не по намерению лечить, запланированное количество больных было увеличено на 5% (до 160) с учетом возможного выбывания до оценки первичной конечной точки.

Протокол исследования был одобрен локальным Этическим комитетом Смоленской областной клинической больницы, от каждого пациента было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета Statistica 6.0 и свободной программной среды для статистических расчетов Microsoft R Open 3.5.1. Проверка гипотезы о нормальности распределения вариационных рядов осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. С учетом полученных данных, не соответствующих нормальному закону, количественные переменные были представлены медианой и интерквартильным размахом (первым и третьим квартилями), сравнительный анализ проводился непараметрическими методами. Для межгрупповых сравнений использовался критерий Манна–Уитни. Сводные статистические данные по категориальным переменным были представлены абсолютными и относительными частотами. Сравнение частот проводилось с использованием точного критерия Фишера. Все статистические тесты проводились для двусторонней гипотезы на уровне значимости 0,05 (различия считались достоверными при $p<0,05$).

Результаты

В исследование последовательно было включено 160 пациентов, 8 из которых выбыло до момента оценки первичной конечной точки по следующим причинам: выявление туберкулеза легких (2 случая), смерть от острого нарушения мозгового кровообращения (2 случая), смерть от тромбоэмболии легочной артерии (1 случай), выявление острого миокардита при исключении ВП (1 случай), выявление гнойного эпидурита (1 случай), отказ от дальнейшего участия в исследовании (1 случай). Весь статистический анализ проводился на выборке, включавшей 152 пациента, рандомизированных в 2 группы (по 76 человек в каждой) в зависимости от используемого диагностического алгоритма.

Таблица 1. Исходные демографические и анамнестические характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристика		Группа 1 (n=76)	Группа 2 (n=76)	p
Мужчины, n (%)		37 (48,7)	29 (38,2)	–
Женщины, n (%)		39 (51,3)	47 (61,8)	–
Возраст, годы		75,5 (66,0; 81,0)	78 (70,5; 82,0)	>0,05
Длительность анамнеза ХСН, месяцы		77,5 (40,0; 95,5)	69,0 (37,0; 90,5)	>0,05
Количество эпизодов декомпенсации ХСН в течение последнего года		0 (0;2)	1 (0;2)	>0,05
ФК ХСН, n (%)	II	49 (64,5)	38 (50)	>0,05
	III	19 (25)	28 (36,8)	
	IV	8 (10,5)	10 (13,2)	
Наличие других эпизодов ВП в течение последнего года (%)	Да	28 (36,8)	28 (36,8)	>0,05
	Нет	47 (61,9)	48 (63,2)	
	Нет данных	1 (1,3)	0 (0)	
Сопутствующие заболевания				
СД, n (%)		22 (29)	29 (38,2)	>0,05
Анемия, n (%)		26 (34,2)	22 (29)	>0,05
Артериальная гипертензия, n (%)		69 (90,8)	70 (92,1)	>0,05
Онкологические заболевания, n (%)		5 (6,6)	3 (4)	>0,05
Цереброваскулярные заболевания, n (%)		49 (64,5)	53 (69,7)	>0,05
Заболевания почек, n (%)		15 (16,7)	13 (17,1)	>0,05
Хроническая обструктивная болезнь легких, n (%)		7 (9,2)	5 (6,6)	>0,05
Бронхиальная астма, n (%)		13 (17,1)	17 (22,4)	>0,05

Таблица 2. Исходные клинические, рентгенологические и лабораторные характеристики пациентов, включенных в исследование

Характеристика		Группа 1 (n=76)	Группа 2 (n=76)	p
Кашель, n (%)		64 (84,2)	54 (71,1)	>0,05
Наличие мокроты, n (%)		37 (48,7)	27 (35,5)	>0,05
Одышка, n (%)		76 (100)	73 (96,1)	>0,05
Наличие отеков, n (%)		41 (54)	51 (67,1)	>0,05
Распространенность отеков, n (%)	Только стопы	9 (21,9)	8 (15,7)	–
	Стопы и голени	28 (68,3)	35 (68,6)	–
	Анасарка	4 (9,8)	8 (15,7)	–
Повышение температуры тела, n (%)		41 (54,7)	32 (42,7)	>0,05
Температура тела, °С		36,8 (36,5; 37,5)	36,7 (36,5; 37,4)	>0,05
Частота дыхательных движений, в минуту		20,0 (20,0; 22,0)	20,0 (20,0; 22,0)	>0,05
Частота сердечных сокращений, в минуту		88,0 (81,0; 96,0)	92,0 (80,5; 100,0)	>0,05
Сатурация крови кислородом, %		97,0 (96,0; 98,0)	97,0 (96,0; 98,0)	>0,05
Крепитация/влажные хрипы при аускультации, n (%)		51 (67,1)	47 (61,8)	>0,05
Инфильтрация при рентгенографии ОГП, n (%)		73 (96,1)	71 (93,4)	>0,05
Плевральный выпот при рентгенографии ОГП, n (%)		17 (22,4)	19 (25,0)	>0,05
Лейкоциты периферической крови, $\times 10^9/\text{л}$		8,5 (6,1; 11,8)	7,8 (5,9; 10,4)	>0,05
Уровень С-РБ в сыворотке крови, мг/л		44,5 (15,5; 73,0)	–	–

Исходные демографические и анамнестические характеристики больных обеих групп представлены в таблице 1. Таблица 2 отражает исходные клинические, рентгенологические и лабораторные показатели в рассматриваемых когортах. По всем указанным характеристикам различий в исследуемых группах не получено. В соответствии с результатами диагностики системную АБТ более суток в группе 1 получал 51 (67,1%) пациент,

а в группе 2 – все 76 больных (100%), полученные различия оказались достоверными ($p < 0,05$).

Результаты анализа эффективности лечения и летальности представлены на рисунках 1 и 2. Осложненное течение ВП отмечалось в 20 (26,3%) случаях (группа 1) и 22 (28,9%) случаях (группа 2), $p > 0,05$. В переводе в ОРИТ нуждались по 1 (1,3%) человеку из каждой когорты ($p > 0,05$). Повторная госпитализация потребо-

валясь 5 (6,6%) больным из группы 1 и 6 (7,9%) пациентам из группы 2 ($p>0,05$). Полученные данные свидетельствуют об отсутствии достоверных различий между выборками по всем рассматриваемым показателям.

Обсуждение

В выполненном нами исследовании было продемонстрировано отсутствие достоверных различий между когортами пациентов с ХСН, в одной из которых системная АБТ предполагаемой ВП назначалась на основании дополнительного определения С-РБ, а в другой использовались рутинные диагностические методы. При этом сопоставимость групп по исходным демографическим, анамнестическим, клиническим, лабораторным и рентгенологическим характеристикам свидетельствовала об их однородности, что предполагалось первоначальным дизайном и реализовывалось методом случайной рандомизации больных.

Относительно низкий уровень сыровоточного С-РБ, полученный в группе 1 (44,5 (15,5; 73,0) мг/л), вероятно, свидетельствовал о недостаточной эффективности стандартного алгоритма диагностики ВП. На основании определения биомаркера в данной когорте ВП была наиболее вероятна у 51 (67,1%) больного. Соответственно, предполагаемая гипердиагностика заболевания составила 32,9%. Полученный показатель согласуется с данными литературы, указывающими на значительный удельный вес диагностических ошибок при верификации ВП в общей популяции (до 30%), риск возникновения которых увеличивается прямо пропорционально возрасту пациента [12–14].

Наряду с этим, на предыдущем этапе исследования, выполненном нами на аналогичной группе больных с ХСН, уровень гипердиагностики ВП оказался несколько выше, составив 45,7%. При этом в качестве метода окончательного подтверждения/исключения заболевания использовалась мультиспиральная компьютерная томография ОГП [2]. Данный факт может объясняться некоторыми различиями в дизайне, а именно исключением из рандомизации на втором этапе когорты больных, у которых исходно диагноз пневмонии оценивался по 4-уровневой шкале Лайкерта как «маловероятный». Подобный подход не являлся фактором ограничения нашего исследования, а напротив, подтверждал позицию других авторов о необходимости дополнительного определения С-РБ лишь в сомнительных случаях дифференцирования ИДП. В частности, G. Falk с соавт. рекомендуют его проведение при клинической вероятности ВП не менее 10%, так как рутинное назначения анализа данного биомаркера в лечебных учреждениях первичного звена не повышает выявляемость заболевания настоль-

Рис. 1. Показатели оценки эффективности лечения (% случаев)

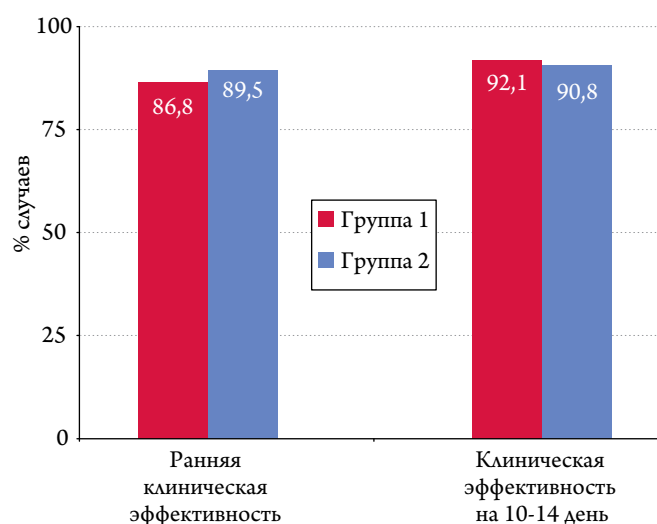
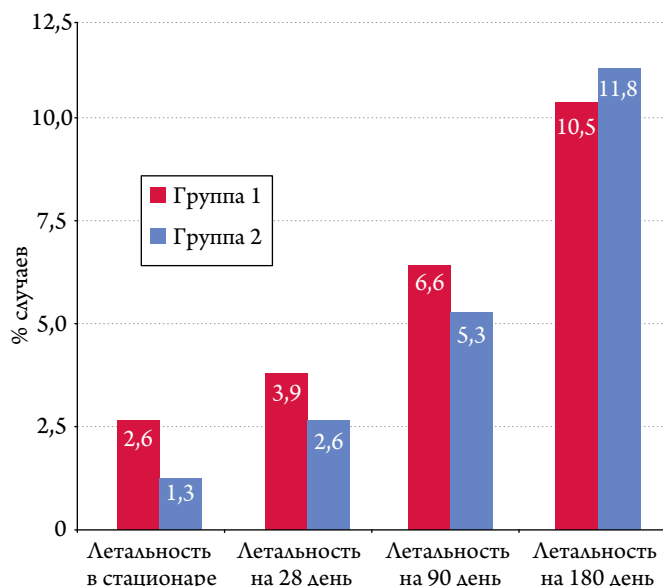


Рис. 2. Показатели оценки летальности (% случаев)



ко, чтобы модифицировать тактику ведения пациента (назначение системной АБТ, направление на госпитализацию) [15].

Таким образом, с учетом результатов применения двух различных диагностических алгоритмов пролонгированная (продолжительностью более суток) системная АБТ в группе 1 назначалась гораздо реже, чем в группе 2, диагноз пневмонии в которой считался доказанным у всех пациентов. Полученные различия оказались достоверными, что являлось принципиально важным для оценки эффективности дополнительного определения С-РБ в сыровотке крови при выявлении симптомов ИДП у больных ХСН.

Следует отметить, что исследования, посвященные оптимизации рутинной диагностики ВП с использо-

ванием различных новых маркеров достаточно широко представлены в литературе. При этом основной их целью (равно как и нашей работы) являлось ограничение необоснованного назначения системных АМП, которое сопряжено не только с селекцией антибиотикорезистентности и нежелательными лекарственными реакциями, но и с неоправданными затратами в сфере здравоохранения [3, 16, 17]. В качестве дополнительных критериев диагностики ВП в них предлагались различные показатели, наиболее эффективными из которых, вероятно, следует считать биомаркеры воспаления: С-РБ, прокальцитонин, цитокины [5, 8, 18, 19].

Некоторыми авторами проводились исследования, в которых сравнивались два алгоритма верификации пневмонии (один из которых включал дополнительное определение какого-либо из перечисленных сывороточных белков) для решения вопроса о целесообразности назначения системной АБТ. Наиболее известным из них является многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование ProHOSP, включавшее 1359 пациентов, госпитализированных в отделения неотложной терапии с инфекциями нижних дыхательных путей, преимущественно, тяжелого течения. Целью его являлось доказательство не меньшей эффективности алгоритма диагностики и ведения данной категории пациентов (назначение, пролонгирование и отмена системной АБТ) на основании дополнительного определения уровня прокальцитонина сыворотки крови (при первичном осмотре и в динамике лечения). Согласно дизайну данного исследования, назначение системной АБТ пациентам с инфекциями нижних дыхательных путей считалось обязательным при исходном уровне биомаркера $>0,5$ нг/мл и настоятельно рекомендованным при повышении его концентрации $>0,25$ нг/мл (референсные значения – $<0,1$ нг/мл) [16].

В исследовании D. Stolz с соавт., включавшем 243 больных, госпитализированных по поводу вероятной инфекции нижних дыхательных путей, также было предложено использовать анализ сывороточных биомаркеров (прокальцитонина и С-РБ) для решения вопроса о целесообразности назначения АМП. Для прокальцитонина использовались следующие пороговые значения: $<0,1$ нг/мл – бактериальная инфекция исключалась (системная АБТ не требовалась), $>0,25$ нг/мл – показана обязательная системная АБТ. Исходный уровень С-РБ, определенно подтверждающий бактериальную этиологию заболеваний и необходимость начала АБТ, по мнению авторов, соответствовал 100 мг/л, в то время как сывороточная концентрация биомаркера <50 мг/л была признана приемлемой для отказа от назначения АМП без ухудшения прогноза [9]. Оба этих исследования доказали эффективность предложен-

ных алгоритмов с определением биомаркеров для диагностики ВП и последующего решения вопроса о целесообразности начала системной АБТ.

Тем не менее следует отметить, что в доступной литературе не было найдено исследований не меньшей эффективности с использованием именно С-РБ для диагностики ВП или выполненных на субпопуляции больных с сопутствующей ХСН. Отдельно необходимо указать, что исходно с той же целью нами тестировались и другие биомаркеры (прокальцитонин, фактор некроза опухолей α , интерлейкин-6, мозговой натрийуретический пептид), однако оптимальным для подтверждения ВП на фоне ХСН был признан С-РБ [2].

Главной задачей финального этапа представленной работы являлась оценка исходов заболевания в обеих группах на основании анализа конечных точек, характеризующих различные категории прогноза в рассматриваемой субпопуляции в зависимости от периода последующего наблюдения. В качестве основной (первичной) конечной точки рассматривался клинический успех на 10–14 сутки лечения пациента. Его уровень не отличался в исследуемых когортах, составляя 91–92%, что соответствовало верхнему порогу диапазона данного показателя, представленного в зарубежной литературе: 82–92% [20, 21]. Полученные результаты, вероятно, были обусловлены избирательным включением в наше исследование пациентов с нетяжелой ВП, а также менее строгими подходами при оценке показаний для госпитализации пациентов в Российской Федерации.

Вторичные конечные точки являлись менее значимыми для сравнительной оценки обоих диагностических алгоритмов. Тем не менее при их анализе также не было выявлено достоверных различий ни по показателю ранней клинической эффективности терапии, ни по развитию неблагоприятных явлений и событий, ни по уровню летальности от момента госпитализации до 180 дня последующего наблюдения. Представленные данные дополнительно подтвердили не меньшую эффективность алгоритма, включавшего определение сывороточного С-РБ, в сравнении с общепринятыми стандартами диагностики пневмонии для субпопуляции больных с недостаточностью кровообращения.

Заключение

У пациентов с ХСН и предполагаемым диагнозом нетяжелой ВП дополнительное определение сывороточного С-РБ для решения вопроса о необходимости системной АБТ не ухудшало исходы и прогноз заболевания, однако позволяло существенно снизить частоту назначения АМП.

Конфликт интересов не заявлен.

1. Gau J-T, Acharya U, Khan S, Heh V, Mody L, Kao T-C. Pharmacotherapy and the risk for community-acquired pneumonia. *BMC Geriatrics*. 2010;10(1). DOI: 10.1186/1471-2318-10-45
2. Bobylev A. A., Rachina S. A., Avdeev S. N., Mladov V. V. Prospects for the use of biomarkers for the diagnosis of community-acquired pneumonia background chronic heart failure. *Clinical pharmacology and therapy*. 2018;27(3):16–25. [Russian: Бобылев А. А., Рачина С. А., Авдеев С. Н., Младов В. В. Перспективы применения биомаркеров для диагностики внебольничной пневмонии на фоне хронической сердечной недостаточности. *Клиническая фармакология и терапия*. 2018;27(3):16–25]
3. Wenzel RP. The Antibiotic Pipeline — Challenges, Costs, and Values. *New England Journal of Medicine*. 2004;351(6):523–6. DOI: 10.1056/NEJMp048093
4. Bafadhel M, Clark TW, Reid C, Medina M, Batham S, Barer MR et al. Procalcitonin and C-Reactive Protein in Hospitalized Adult Patients with Community-Acquired Pneumonia or Exacerbation of Asthma or COPD. *Chest*. 2011;139(6):1410–8. DOI: 10.1378/chest.10-1747
5. Brown JS. Biomarkers and community-acquired pneumonia. *Thorax*. 2009;64(7):556–8. DOI: 10.1136/thx.2008.110254
6. Müller B, Harbarth S, Stolz D, Bingisser R, Mueller C, Leuppi J et al. Diagnostic and prognostic accuracy of clinical and laboratory parameters in community-acquired pneumonia. *BMC Infectious Diseases*. 2007;7(1):10. DOI: 10.1186/1471-2334-7-10
7. Kang YA, Kwon S-Y, Yoon HI, Lee JH, Lee C-T. Role of C-Reactive Protein and Procalcitonin in Differentiation of Tuberculosis from Bacterial Community Acquired Pneumonia. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2009;24(4):337–42. DOI: 10.3904/kjim.2009.24.4.337
8. Lee YJ, Lee J, Park YS, Lee S-M, Yim J-J, Yoo C-G et al. Predictors of Cardiogenic and Non-Cardiogenic Causes in Cases with Bilateral Chest Infiltrates. *Tuberculosis and Respiratory Diseases*. 2013;74(1):15–22. DOI: 10.4046/trd.2013.74.1.15
9. Stolz D, Christ-Crain M, Gencay MM, Bingisser R, Huber PR, Müller B et al. Diagnostic value of signs, symptoms and laboratory values in lower respiratory tract infection. *Swiss Medical Weekly*. 2006;136(27–28):434–40. DOI: 10.1006/27/smw-11271
10. Steurer J, Held U, Spaar A, Bausch B, Zoller M, Hunziker R et al. A decision aid to rule out pneumonia and reduce unnecessary prescriptions of antibiotics in primary care patients with cough and fever. *BMC Medicine*. 2011;9(1):56. DOI: 10.1186/1741-7015-9-56
11. Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Begrambekova Yu. L., Vasyuk Yu. A., Garganeeva A. A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiia*. 2018;58(S6):8–164. [Russian: Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. *Кардиология*. 2018;58(S6):8–164]. DOI: 10.18087/cardio.2475
12. Chuchalin A. G., Sinopalnikov A. I., Kozlov R. S., Tyurin A. E., Rachina S. A. Community-acquired pneumonia in adults: practical recommendations for diagnosis, treatment and prevention (Manual for doctors). *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2010;12(3):186–225. [Russian: Чучалин А. Г., Синопальников А. И., Козлов Р. С., Тюрин А. Е., Рачина С. А. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (Пособие для врачей). *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2010;12(3):186–225]
13. Kanwar M, Brar N, Khatib R, Fakih MG. Misdiagnosis of Community-Acquired Pneumonia and Inappropriate Utilization of Antibiotics. *Chest*. 2007;131(6):1865–9. DOI: 10.1378/chest.07-0164
14. Basi SK, Marrie TJ, Huang JQ, Majumdar SR. Patients admitted to hospital with suspected pneumonia and normal chest radiographs: Epidemiology, microbiology, and outcomes. *The American Journal of Medicine*. 2004;117(5):305–11. DOI: 10.1016/j.amjmed.2004.03.029
15. Falk G, Fahey T. C-reactive protein and community-acquired pneumonia in ambulatory care: systematic review of diagnostic accuracy studies. *Family Practice*. 2008;26(1):10–21. DOI: 10.1093/fampra/cmn095
16. Schuetz P, Christ-Crain M, Thomann R, Falconnier C, Wolbers M, Widmer I et al. Effect of Procalcitonin-Based Guidelines vs Standard Guidelines on Antibiotic Use in Lower Respiratory Tract Infections: The ProHOSP Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2009;302(10):1059–66. DOI: 10.1001/jama.2009.1297
17. Kristoffersen KB, Sogaard OS, Wejse C, Black FT, Greve T, Tarp B et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission—a randomized trial. *Clinical Microbiology and Infection*. 2009;15(5):481–7. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02709.x
18. Castro-Guardiola null, Armengou-Arxé null, Viejo-Rodríguez null, Peñarroja-Matutano null, Garcia-Bragado null. Differential diagnosis between community-acquired pneumonia and non-pneumonia diseases of the chest in the emergency ward. *European Journal of Internal Medicine*. 2000;11(6):334–9. PMID: 11113658
19. Maisel A, Neath S-X, Landsberg J, Mueller C, Nowak RM, Peacock WF et al. Use of procalcitonin for the diagnosis of pneumonia in patients presenting with a chief complaint of dyspnoea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(3):278–86. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr177
20. Ruiz-González A, Falguera M, Porcel JM, Martínez-Alonso M, Cabezas P, Geijo P et al. C-reactive protein for discriminating treatment failure from slow responding pneumonia. *European Journal of Internal Medicine*. 2010;21(6):548–52. DOI: 10.1016/j.ejim.2010.09.006
21. Menendez R, Cavalcanti M, Reyes S, Mensa J, Martinez R, Marcos MA et al. Markers of treatment failure in hospitalised community acquired pneumonia. *Thorax*. 2008;63(5):447–52. DOI: 10.1136/thx.2007.086785

Материал поступил в редакцию 01/11/2018

Кароли Н. А., Бородкин А. В., Ребров А. П.

ФГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ РФ, 410012, Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких

Ссылка для цитирования: Кароли Н. А., Бородкин А. В., Ребров А. П. Особенности клиники и диагностики хронической сердечной недостаточности у больных хронической обструктивной болезнью лёгких. Кардиология. 2019;59(2S):47–55

РЕЗЮМЕ

Цель. Выявить особенности клиники и диагностики ХСН у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). **Материалы и методы.** В исследование было включено 239 больных ХОБЛ и 42 пациента с ХСН без ХОБЛ. В первую подгруппу вошли 60 больных ХОБЛ и ХСН с ИМ в анамнезе, во вторую – 79 пациентов с ХОБЛ и ХСН без ИМ в анамнезе. Всем больным проводили ЭхоКг, определяли уровни N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP), галектина-3, высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ). **Результаты.** Для пациентов с коморбидной патологией более характерно наличие признаков СН по большому кругу, тахикардия, гипоксемия, большая выраженность системного воспаления, повышение частоты обострений ХОБЛ. Повышение уровня NT-proBNP более 125 пг/мл, свидетельствующее о возможном наличии ХСН при ее стабильном течении, было отмечено у 94,4% больных ХОБЛ и ХСН (92,0% пациентов без ИМ и 96,6% с наличием ИМ) и у 100% пациентов с ХСН без ХОБЛ. У пациентов с ХОБЛ и ХСН чаще диагностировали ФК I ($p<0,05$) и II ($p<0,001$) и реже – III ($p<0,001$) и IV ($p<0,001$) по результатам ШОКС, чем по результатам 6-минутного теста. **Заключение.** Сочетание ХОБЛ и ХСН порождает ряд клинических, в том числе диагностических, проблем, которые пока окончательно не разрешены. Группу риска по необходимости исключения СН как причины нарастания одышки у пациентов с ХОБЛ составляют лица с бронхитическим фенотипом, относящиеся к группам C и D по GOLD с частыми обострениями, имеющие повышенный уровень вч-СРБ, снижение сатурации кислорода и толерантности к физической нагрузке. Особую группу риска составляют лица с ИМ в анамнезе. Полученные данные указывают на то, что более объективным методом определения тяжести ХСН может служить ШОКС в модификации В. Ю. Мареева.

Karoli N. A., Borodkin A. V., Rebrov A. P.

Saratov State Medical University of V.I. Razumovsky, Bolshaya Kazachjya 112, Saratov 410012

FEATURES OF THE CLINIC AND DIAGNOSIS OF CHRONIC HEART FAILURE IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Keywords: chronic heart failure, chronic obstructive pulmonary disease

For citation: Karoli N. A., Borodkin A. V., Rebrov A. P. Features of the clinic and diagnosis of chronic heart failure in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Kardiologiya. 2019;59(2S):47–55

SUMMARY

Aim. To elucidate clinical and diagnostic features of chronic heart failure (CHF) in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). **Materials and methods.** The study included 239 patients with COPD and 42 patients with CHF without COPD. The first subgroup consisted of 60 patients with a history of myocardial infarction (MI) and the second subgroup consisted of 79 patients without a history of MI. A general clinical examination, EchoCG, measurements of N-terminal pro B-type natriuretic peptide (NT-proBNP), galectin 3, and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) were performed for all patients. **Results.** The risk group for excluding HF as a cause of progressive dyspnea in COPD patients consisted of patients with the bronchitic phenotype who belonged to GOLD groups C and D with frequent exacerbations, increased hsCRP, reduced oxygen saturation, and impaired exercise tolerance. Patients with a history of MI constituted a special group of risk. Measuring specific biomarkers, primarily BNP or NT-proBNP, is recommended to confirm the presence/absence of CHF and to evaluate CHF severity in patients with these risk factors. **Conclusion.** A combination of COPD and CHF produces a number of clinical and, specifically, diagnostic problems, which have not been completely solved so far.

За последние десятилетия отмечается рост заболеваемости и смертности от хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в большинстве стран мира. ХОБЛ занимает третье место среди причин смертности в возрастной группе старше 50 лет. В ряде работ показано, что если само заболевание дыхательной системы не является причиной смерти у больных ХОБЛ, то тогда смертность обусловлена преимущественно заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ИМ, другие формы ИБС) и раком легкого [1–3].

По данным различных авторов, у 30–62% больных ХОБЛ старших возрастных групп выявлена ХСН [4–7]. Аналогично, у 10–32% пациентов с ХСН устанавливается ХОБЛ [4–7]. В России ХОБЛ является одной из важных, после АГ (88% случаев) и ИБС (59% случаев), причин развития ХСН (13% случаев) [8]. Частота повторной госпитализации и смертность у пациентов с ХОБЛ и ХСН выше, чем у пациентов с ХСН без ХОБЛ [5–7]. В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities), включающем 13 660 участников, было показано, что наличие ХОБЛ и снижение объема форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ₁) являются независимыми предикторами развития ХСН [9].

Сочетание ХОБЛ и ХСН представляет определенные трудности для диагностики и лечения, так как имеются общие ФР, схожие черты клинической картины и общность некоторых звеньев патогенеза. ХСН при ХОБЛ может быть обусловлена как наличием сопутствующей кардиальной патологии (прежде всего, АГ, ИБС), так и быть проявлением декомпенсации хронического легочного сердца. Сочетание ХОБЛ и ХСН порождает ряд диагностических проблем, которые пока окончательно не разрешены. Сложности диагностики начинаются со схожести клинической симптоматики ХСН и ХОБЛ.

Цель исследования

Выявить особенности клиники и диагностики ХСН у больных ХОБЛ.

Материалы и методы

Методом сплошной выборки в исследование было включено и обследовано 239 больных ХОБЛ, поступивших в стационар с жалобами на усиление одышки и 42 пациента с ХСН и перенесенным ИМ без ХОБЛ (табл. 1). Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, подписывали форму информированного согласия. Данное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России. Для оценки особенностей ХСН в зависимости от ее генеза больные

ХОБЛ и ХСН были разделены на 2 подгруппы. В первую подгруппу вошли 60 пациентов с ИМ в анамнезе, во вторую – 79 больных без ИМ в анамнезе (наиболее вероятные причины ХСН – декомпенсация хронического легочного сердца, АГ).

Критериями включения в исследование были мужской пол, возраст старше 40 лет и менее 80 лет; наличие диагностированной ХОБЛ согласно рекомендациям GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) (2006) и/или наличие ХСН у больных с перенесенным ИМ, установленной согласно Национальным рекомендациям РКО, ОССН и РНМОТ 2013 г. [8]. Критериями исключения явились: нестабильная ИБС (ИМ, ОКС) и острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 3 месяца до включения в исследование; СД; пороки сердца, миокардит, кардиомиопатии; неконтролируемая АГ; другие респираторные заболевания; онкологические заболевания.

Оценка ФК ХСН производилась по шкале ШОКС (шкала оценки клинического состояния) в модификации В. Ю. Мареева (2000 г.) и по тесту 6-мин ходьбы [10]. Проводили биохимическое исследование крови согласно стандартам оказания медицинской помощи при ХОБЛ и ХСН. Помимо этого, определяли уровни N-концевого фрагмента натрийуретического пептида (NT-proBNP) с использованием набора реагентов NT-proBNP производства «BIOMEDICA» (Словакия); галектина-3 с использованием набора реагентов Human Galectin-3 Platinum ELISA производства «Bender MedSystems GmbH» (Австрия); высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) с использованием реагентов CRP U-hs производства DiaSys (Германия); белков, связывающих жирные кислоты (сБСЖК) с использованием набора реагентов БСЖК-ИФА-БЕСТ производства ЗАО «Вектор-Бест», Россия.

Эхокардиография проводилась на комплексе «Acuson 128 XP/10» с использованием М-модального режима, двухмерного (В) режима, режима импульсной и постоянно-волновой доплерографии в стандартных ЭхоКГ позициях по общепризнанной методике.

Статистический анализ. Для статистической обработки материала были использованы методы описательной статистики. Для обработки непрерывных данных, в случае их нормального распределения, применяли t-тест для независимых выборок. При распределении данных, отличных от нормального распределения, использовали непараметрические методы: ранговый U-критерий Манна–Уитни для независимых групп. Различия между значениями показателей признавали достоверными при уровне $p < 0,05$. Для сравнения частот бинарного признака в двух несвязанных

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных

Параметры	ХОБЛ без ХСН, n=100	ХОБЛ+ХСН, n=139	ХСН, n=42
Возраст, лет	62,2±6,0	62,0±7,2	61,7±5,7
ИМТ, кг/м ²	24,7±5,0	28,4±6,3*	30,4±5,1
Стенокардия напряжения, n (%)	0 (0)	36 (25,9) ****	33 (78,6)
Наличие АГ, n (%)	70 (70)	98 (70,5)	32 (76,2)
ОФВ ₁ , %	41,3±15,5	38,17±15,46***	94,6±8,6
ХОБЛ А и В групп, n (%)	41 (41)	30 (21,6)**	–
ХОБЛ С и D групп, n (%)	59 (59)	109 (78,4)**	–
II ФК ХСН, n (%)	–	25 (18,0)	5 (11,9)
III, IV ФК ХСН, n (%)	–	89 (82,0)	37 (88,1)
Длительность одышки, лет	8,3±5,5	8,2±5,7*	5,6±3,0
Длительность кашля, лет	16,3±8,9	13,7±9,0****	0,9±1,9
Количество курящих, n (%)	100 (100)	139 (100)***	10 (23,8)
Активные курильщики, n (%)	94 (94)	124 (89,2)***	8 (19,0)
Длительность курения, лет	43,3±10,0	41,9±11,4**	26,0±16,0
Индекс курильщика, пачка/лет	55,7±31,8	57,6±25,86***	9,8±19,1

Достоверность различий с больными ХОБЛ без ХСН: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Достоверность различий с больными ХСН без ХОБЛ: * – p<0,05, ** – p<0,01, *** – p<0,001.

группах использовали критерий χ^2 . Для анализа взаимосвязей между различными показателями использовали корреляционный анализ: в случае нормального распределения данных – метод Пирсона, при ненормальном распределении данных – метод Спирмена. Коэффициент корреляции «г» считали достоверным при уровне p<0,05. При описании признаков использовали следующие формы описания: если распределение нормальное, то данные представляли в виде M±SD, где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение; если распределение отличное от нормального, тогда результаты представляли в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1 и Q3 – первый и третий квартили соответственно. Для статистической обработки полученных данных использовали пакет прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoftInc., США).

Результаты и обсуждение

Данные, приведенные в таблицах 1 и 2, свидетельствуют, что пациенты с ХОБЛ и ХСН характеризуются более тяжелым состоянием, чем больные без бронхиальной обструкции. Это проявляется более выраженным нарушением толерантности к физической нагрузке (p<0,001), гипоксемией (p<0,001), выраженностью системного воспаления (повышение уровня вч-СРБ, p<0,01) и увеличением ЧСС у лиц без перенесенного ИМ (p<0,05). Среди больных ХОБЛ и ХСН бронхитический фенотип встречается чаще, чем среди пациентов без ХСН (69,1 и 29% соответственно, p<0,001). Отличий частоты бронхитического фенотипа среди пациентов с ХОБЛ и ХСН в зависимости от анамнеза ИМ не обнаружено.

Выраженность бронхообструкции сопоставима у пациентов с ХОБЛ с и без ХСН, однако у больных

Таблица 2. Особенности проявлений ХСН у больных ХОБЛ

Показатель	ХОБЛ, n=100	ХОБЛ+ХСН, n=139	ХОБЛ+ХСН без ИМ, n=79	ХОБЛ+ХСН с ИМ, n=60	ХСН, n=42
ЧСС, уд. в мин.	78,7±10,3	81,9±12,9***	83,9±11,6***	79,8±13,9***	65,4±8,3
SaO ₂ , %	94,2±2,7	86,3±9,5****	84,0±10,1****	89,2±8,1****	94,0±3,3
Тест 6-мин ходьбы, м	389,4 [315; 450]	188,9 [77,5; 270] ****	185,4 [60; 265] ****	193,7 [85; 277,5] ****	240,6 [197,5; 290]
NT-proBNP, пг/мл	46,25 [25,0; 68,1]	460,4 [152,5; 589,9] ***	543,90 [186,6; 726,8] ***	479,6 [148,2; 585,1] ***	543,64 [184,8; 549,2]
вч-СРБ, мг/л	5,5±5,3	13,0±19,7***	15,8±17,6****	9,4±20,2°	5,5±8,3
ФВ ЛЖ, %	63,8±4,7	55,3±11,9****	60,0±9,2****	49,0±12,2****	40,8±9,2

Достоверность различий с больными ХОБЛ: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Достоверность различий с больными ХСН без ХОБЛ: ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Достоверность различий пациентов с ХОБЛ и ХСН с и без анамнеза ИМ: ° – p<0,01; °° – p<0,001.

SaO₂ – насыщение гемоглобина кислородом, СРБ – С-реактивный белок.

Таблица 3. Особенности проявлений ХСН у больных ХОБЛ

Показатель	ХОБЛ+ХСН, n=139	ХОБЛ+ХСН без ИМ, n=79	ХОБЛ+ХСН с ИМ, n=60	ХСН, n=42
Отеки периферические, n (%)	117 (84,3)***	79 (100,0)*****	38 (63,3)#	17 (40,5)
Влажные хрипы в легких (+ венозный застой в легких по данным рентгенографии органов грудной клетки), n (%)	48 (34,5)***	7 (8,9)*****	41 (68,3)##	39 (92,8)
Гидроторакс, n (%)	17 (12,2)	8 (10,1)	9 (15,0)	3 (7,1)
Гидроперикард, n (%)	5 (3,6)	3 (3,8)	2 (3,3)	3 (7,1)
Асцит, n (%)	5 (3,6)	2 (2,5)	3 (5,0)	3 (7,1)
Пульсация шейных вен, n (%)	11 (7,9)	8 (10,1)	3 (5,0)	4 (9,5)
Увеличение размеров печени, n (%)	8 (5,8)	5 (6,3)	3 (5,0)	4 (9,5)
ЧСС, уд. в мин.	84,5±16,4***	86,6±15,6***	81,4±17,1***	65,7±9,7

Достоверность различий с больными ХСН без ХОБЛ: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$.

Достоверность различий с больными ХОБЛ+ХСН с ИМ: ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$.

Таблица 4. Особенности проявлений ХСН у больных ХОБЛ

Параметры	ХОБЛ+ХСН, n=139	ХОБЛ+ХСН без ИМ, n=79	ХОБЛ+ХСН с ИМ, n=60	ХСН, n=42
ХСН с застоем только по МКК, n (%)	22 (15,8)***	0 (0,0)*****	22 (36,7)#	25 (59,5)
ХСН с застоем только по БКК, n (%)	91 (65,5)***	72 (91,1)*****	19 (31,7)##	3 (7,1)
ХСН с застоем по двум КК, n (%)	26 (18,7)*	7 (8,9)*****	19 (31,7)	14 (33,3)

Достоверность различий с больными ХОБЛ+ХСН с ИМ: ** – $p<0,01$; *** – $p<0,001$.

Достоверность различий с больными ХСН без ХОБЛ: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

МКК – малый круг кровообращения; БКК – большой круг кровообращения.

с ХСН без ИМ был более низкий ОФВ₁, чем у пациентов с ХОБЛ без ХСН. Это, возможно, косвенно подтверждает роль бронхообструкции и гипоксемии в развитии ХСН у пациентов с респираторной патологией в отсутствии ИБС в анамнезе.

Частота обострений ХОБЛ за последние 12 месяцев была выше у больных с кардиореспираторной патологией, чем у пациентов с ХОБЛ без ХСН ($1,80\pm0,95$ и $1,58\pm0,68$ соответственно, $p<0,05$). При этом у больных ХОБЛ и ХСН без ИМ обострений легочной патологии было больше, чем у пациентов с наличием ИМ ($1,95\pm0,90$ и $1,60\pm0,98$ соответственно, $p<0,05$).

Согласно «Клиническим рекомендациям по СН» специфичными признаками ХСН являются набухание шейных вен, гепатоюгулярный рефлюкс, третий тон сердца (ритм галопа), смещение верхушечного толчка влево [11]. Менее специфичными признаками ХСН являются периферические отеки, застойные хрипы в легких, укорочение перкуторного звука в нижних отделах легких (плевральный выпот), тахикардия, нерегулярный пульс, тахипноэ (частота дыхательных движений >16 в мин), увеличение печени, асцит, кахексия, увеличение веса (>2 кг/неделя).

Мы проанализировали встречаемость некоторых из этих признаков у пациентов с ХСН без ХОБЛ и у больных с коморбидной патологией (табл. 2, 3, 4). У больных ХСН с ИМ в анамнезе преобладали проявления декомпен-

сации кровообращения по малому кругу ($\chi^2=6,93$, $p<0,01$ по сравнению с пациентами с ХОБЛ и ХСН), менее половины обследованных имели признаки застоя по большому кругу кровообращения. У пациентов с ХОБЛ и ХСН чаще выявляли признаки недостаточности кровообращения по большому кругу. Однако более трети больных имели также проявления застоя по малому кругу кровообращения, преимущественно это были пациенты с ХОБЛ и перенесенным ИМ. Недостаточность кровообращения по большому кругу встречалась в 2,1 раза чаще у больных ХОБЛ и ХСН без перенесенного ИМ, чем у пациентов с ХСН без ХОБЛ ($\chi^2=4,02$, $p<0,05$).

Для пациентов с коморбидной патологией были также характерны тахикардия, гипоксемия (более выраженная у больных с ХСН без ИМ) (табл. 2).

Таким образом, для пациентов с коморбидной патологией (прежде всего, с ХСН без анамнеза ИМ) более характерно наличие признаков СН по большому кругу, тахикардия, гипоксемия.

Для диагностики ХСН, помимо жалоб, анамнеза, физического обследования, рекомендуется исследование содержания в крови натрийуретических гормонов (BNP и NT-proBNP). Диагностически значимыми являются уровень BNP более 35 пг/мл, уровень NT-proBNP более 125 пг/мл (класс рекомендаций Па, уровень доказанности С) [11]. Полученные нами данные свидетельствуют, что уровень NT-proBNP был выше у пациентов с комор-

бидной патологией по сравнению больными ХОБЛ без ХСН (табл. 2). Повышение уровня NT-proBNP более 125 пг/мл, свидетельствующее о возможном наличии ХСН при ее стабильном течении, было отмечено у 94,4% больных ХОБЛ и ХСН (92,0% пациентов без ИМ и 96,6% с наличием ИМ) и у 100% пациентов с ХСН без ХОБЛ. Повышение NT-proBNP более 300 пг/мл отмечено у 38,9% больных ХОБЛ и ХСН (44,8% больных без ИМ и 32,0% пациентов с ИМ), у 44,0% пациентов с ХСН без ХОБЛ.

В таблицах 5–6 приведены данные по распределению больных ХСН с и без ХОБЛ по ФК ХСН, оцененным двумя разными методами (6-мин тест с физической нагрузкой и ШОКС). При проведении корреляционного анализа установлено наличие взаимосвязи между ФК ХСН, оцененными разными методами, как у пациентов с ХСН без ХОБЛ ($r=0,41$, $p<0,01$), так и у больных ХОБЛ и ХСН ($r=0,51$, $p<0,001$).

При использовании теста с 6-мин ходьбой ФК ХСН у пациентов с коморбидной патологией преимущественно оценивается как высокий – III–IV. Причем ФК IV диагностируется чаще, чем у больных ХСН с анамнезом ИМ ($p<0,05$ для всех групп пациентов с коморбидной патологией). Результат теста с 6-мин ходьбой у пациентов с коморбидной патологией был ниже, чем у больных ХОБЛ и больных ХСН без ХОБЛ (табл. 6).

Необходимо отметить, что у 67,2% пациентов с ХОБЛ без признаков ХСН толерантность к физической нагрузке была снижена до уровня 425 м и ниже.

При использовании шкалы ШОКС при оценке ФК ХСН у этих же пациентов чаще диагностируется II ФК (в 1,5–2 раза чаще, чем у лиц с ХСН без ХОБЛ).

У больных ХСН без ХОБЛ отмечено отсутствие достоверных различий в оценке ФК ХСН по результатам 6-мин теста и по шкале ШОКС. В то же время у пациен-

тов с ХОБЛ и ХСН чаще диагностировали ФК I ($p<0,05$) и II ($p<0,001$) и реже – III ($p<0,001$) и IV ($p<0,001$) по результатам ШОКС, чем по результатам 6-мин теста.

При сравнении данных, полученных по результатам теста с 6-мин ходьбой и ШОКС, было отмечено, что в 90–100% случаев определение II ФК по тесту с 6-мин ходьбой у коморбидных пациентов совпадало с результатами оценки по ШОКС, а диагностика IV ФК ХСН по ШОКС в 100% случаев совпадала с результатами 6-мин теста.

При этом у больных ХОБЛ и перенесенным ИМ различия в оценке ФК ХСН отсутствовали при установлении I и IV ФК, в то время как у пациентов с ХОБЛ и ХСН без анамнеза ИМ различия выявлялись при оценке ФК II–IV.

Полученные данные указывают на то, что более объективным методом определения тяжести ХСН может служить ШОКС в модификации В.Ю. Мареева. Однако по некоторым вопросам также могут быть получены не вполне объективные ответы. Примером может служить возможность отсутствия хрипов из-за выраженности эмфиземы, обусловленность одышки респираторным заболеванием и др.

В таблице 7 представлены данные анализа параметров ШОКС. Общее количество баллов по ШОКС было больше у пациентов с ХСН без ХОБЛ. Оценивая отдельные параметры ШОКС, можно видеть, что у больных ХОБЛ и ХСН, прежде всего без анамнеза ИМ, более выражена одышка. Данная особенность может быть обусловлена выраженностью легочной патологии: среди больных ХОБЛ и ХСН большинство пациентов имели тяжелое или крайне-тяжелое течение ХОБЛ. Необходимо отметить, что пациенты с ХОБЛ и ХСН с жалобами на одышку в покое по сравнению с пациентами с одышкой только при физической нагрузке имели более длительный анам-

Таблица 5. Распределение пациентов по ФК ХСН по шкале оценки клинического состояния

Показатель	ХОБЛ+ХСН, n=93	ХОБЛ+ХСН без ИМ, n=53	ХОБЛ+ХСН с ИМ, n=40	ХСН, n=42
ФК I	11 (11,8%)*	5 (9,4%)*	6 (15,0%)*	0
ФК II	47 (50,5%)*	31 (58,5%)*	16 (40,0%)*	11 (26,2%)
ФК III	22 (23,7%)*	10 (18,9%)*	12 (30,0%)*	20 (47,6%)
ФК IV	13 (14,0%)	7 (13,2%)	6 (15,0%)	11 (26,2%)

Достоверность различий с больными ХСН без ХОБЛ: * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

Таблица 6. Распределение пациентов по ФК ХСН по результатам 6-мин теста с физической нагрузкой

Показатель	ХОБЛ+ХСН, n=93	ХОБЛ+ХСН без ИМ, n=53	ХОБЛ+ХСН с ИМ, n=40	ХСН, n=42
ФК I	3 (3,2%)	2 (3,8%)	1 (2,5%)	0
ФК II	10 (10,7%)	7 (13,2%)	3 (7,5%)	8 (19,0%)
ФК III	46 (49,5%)	24 (45,3%)	22 (55,0%)	27 (64,3%)
ФК IV	34 (36,6%) #	20 (37,7%) #	14 (35,0%)	7 (16,7%)

Достоверность различий с больными ХСН без ХОБЛ: # – $p<0,05$.

Таблица 7. Характеристика пациентов по шкале оценки клинического состояния

Показатель	ХОБА+ХСН, n=139	ХОБА+ХСН без ИМ, n=79	ХОБА+ХСН с ИМ, n=60	ХСН, n=42
Общее количество баллов по ШОКС	6,2 [4; 7]***	5,9 [4; 7]***	6,6 [4; 8]**	7,9 [6; 10]
Одышка, баллы	1,4 [1; 2] [#]	1,5 [1; 2]**	1,4 [1; 2]	1,2 [1; 1]
Изменение веса за последнюю неделю, баллы	0,2 [0; 0]	0,2 [0; 0]	0,2 [0; 0]	0,2 [0; 0.25]
Жалобы на перебои в работе сердца, баллы	0,5 [0; 1]***	0,4 [0; 1]***	0,5 [0; 1]***	0,8 [1; 1]
Положение в постели, баллы	1,1 [0; 2]	0,7 [0; 1]***	1,6 [0; 2]***	1,4 [1; 2]
Набухшие шейные вены, баллы	0,2 [0; 0]	0,2 [0; 0]	0,2 [0; 0]	0,2 [0; 0]
Хрипы в легких, баллы	0,3 [0; 0]***	0,1 [0; 0]***	0,6 [0; 1]***	1,6 [1; 2]
Наличие ритма галопа, баллы	0,02 [0; 0]	0,01 [0; 0]	0,03 [0; 0]	0,00 [0; 0]
Печень, баллы	0,2 [0; 0]	0,1 [0; 0]	0,2 [0; 0]	0,2 [0; 0]
Отеки, баллы	1,7 [2; 2]***	2,0 [2; 2]***	1,3 [0; 2]***	1,2 [1; 2]
Уровень САД, баллы	0,6 [0; 1]**	0,6 [0; 1]**	0,6 [0; 1] [*]	1,0 [1; 1]

Достоверность различий с больными ХСН без ХОБА: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$.

Достоверность различий пациентов с ХОБА с и без анамнеза ИМ: *** – $p < 0,001$.

Таблица 8. Уровни NT-proBNP у пациентов с различными ФК ХСН (по ШОКС)

Показатель	ХОБА+ХСН, n=54	ХОБА+ХСН без ИМ, n=79	ХОБА+ХСН с ИМ, n=25	ХСН, n=25
NT-proBNP (I–II ФК ХСН), пг/мл	371,1 [151,3; 331,3]	466,5 [213,0; 468,2]	223,8° [125,0; 225,8]	321,5 [183,3; 462,7]
NT-proBNP (III–IV ФК ХСН), пг/мл	556,5 [154,0; 754,8]	691,0 [145,3; 864,8]	441,2 [167,6; 483,4]	613,8 [178,0; 809,6]

Достоверность различий пациентов с ХОБА с и без анамнеза ИМ: ° – $p < 0,05$.

незодышки ($9,7 \pm 6,5$ и $7,2 \pm 4,7$ лет соответственно, $p < 0,05$), большую выраженность гипоксии ($83,9 \pm 8,6$ и $88,5 \pm 9,9\%$ соответственно, $p < 0,05$), большую тяжесть обструкции (ОФВ₁ $27,9 \pm 11,9$ и $45,4 \pm 13,4\%$ соответственно, $p < 0,001$), большее количество баллов по результатам САТ теста (оценочного теста по ХОБА, COPD Assessment Test) ($26,5 \pm 5,7$ и $19,7 \pm 7,3$ соответственно, $p < 0,001$). При этом не отмечено взаимосвязи между выраженностью одышки и ФВ ЛЖ, уровнем NT-proBNP. Полученные данные свидетельствуют, что одышка у пациентов с коморбидной патологией в немалой степени обусловлена ХОБА.

У больных с сочетанием ХОБА и ХСН реже отмечались жалобы на перебои в работе сердца, чем у пациентов с ХСН без ХОБА ($p < 0,001$).

Пациенты с коморбидной патологией, прежде всего без анамнеза ИМ, чаще занимали горизонтальное положение во время сна, чем больные ХСН без ХОБА ($p < 0,001$) и сочетанием ХОБА и ХСН после перенесенного ИМ ($p < 0,001$).

Еще одним отличительным маркером является наличие/выраженность аускультативных признаков застоя по малому кругу кровообращения (влажные хрипы в легких). У пациентов с сочетанием ХОБА и ХСН, прежде всего без анамнеза ИМ, данный признак отсутствовал чаще ($82,7$ и $96,2\%$ соответственно), чем у пациентов с ХСН без ХОБА ($4,8\%$, $p < 0,001$) и с ХОБА и ХСН ишемического генеза ($65,0\%$, $p < 0,001$).

В то же время признаки застоя по большому кругу кровообращения у пациентов с ХОБА и ХСН (прежде всего без анамнеза ИМ), были выражены в большей степени, чем у больных ХСН без ХОБА ($p < 0,001$) и ХОБА и ХСН с анамнезом ИМ ($p < 0,001$).

У лиц с ХОБА и ХСН (прежде всего без ИМ) реже встречалась тенденция к гипотонии, чем у пациентов с ХСН без ХОБА.

Мы проанализировали уровень NT-proBNP у пациентов с различными ФК ХСН (табл. 8). Отмечена тенденция к повышению его уровня у больных с более высокими ФК ХСН, не достигающее, однако, степени достоверности. Также установлено, что у пациентов с ХОБА и I–II ФК ХСН без перенесенного ИМ уровень NT-proBNP выше, чем у больных ХОБА и ИМ в анамнезе ($p < 0,05$).

Трансторакальная ЭхоКГ рекомендована для оценки структуры, систолической и диастолической функции миокарда, для выявления и оценки клапанной патологии, оценки прогноза (класс рекомендаций I, уровень доказанности C) [11]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что у пациентов с коморбидной патологией ФВ ЛЖ ниже, чем у пациентов с изолированной ХОБА (табл. 3), но выше, чем у больных ХСН после перенесенного ИМ без ХОБА. При этом выявляются различия в величине ФВ ЛЖ у пациентов в зависимости от анамнеза ИМ: у лиц с перенесенным ИМ ФВ была ниже, чем у больных ХОБА без ИМ. Снижение ФВ менее 40% (систолическая дис-

функция ЛЖ) выявлено у 50% пациентов с ХСН после перенесенного ИМ и у 13,7% больных с ХОБЛ и ХСН ($p < 0,001$): у 6,5 и 23,3% пациентов с ХОБЛ без и с ИМ в анамнезе ($p < 0,01$).

Заключение

В обычной клинической практике врачи редко сталкиваются с наличием у пациента одного хронического патологического процесса. Особенно это касается пациентов старшей возрастной группы. В последние годы для отечественного и мирового здравоохранения становится актуальной проблема коморбидности – сочетания у одного больного двух или более хронических заболеваний, этиопатогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени появления вне зависимости от активности каждого из них [10]. Установлено, что коморбидность является независимым ФР летального исхода и существенно влияет на прогноз заболевания и жизни. Это в полной мере можно отнести к респираторно-сердечному континууму: ХОБЛ, АГ, ИБС, ХСН, легочное сердце, нарушения ритма [12].

Хроническая обструктивная болезнь легких в сочетании с ХСН составляют опасный дуэт, требующий особого внимания. Оба эти заболевания хорошо изучены, однако необходимо отметить, что их изучение происходило независимо друг от друга. Так, изучением и ведением больных ХОБЛ занимаются преимущественно пульмонологи, а ведением пациентов с СН – кардиологи, а теперь и специалисты по СН. Возможно, это является одной из причин несвоевременной диагностики или гипердиагностики ХОБЛ у больных ХСН и СН у пациентов с ХОБЛ.

Сочетание ХОБЛ и ХСН порождает ряд клинических, в том числе диагностических, проблем, которые пока окончательно не разрешены. В данной работе мы попытались составить «портрет» пациента с сочетанием ХОБЛ и ХСН и найти особенности, позволяющие проводить более «прицельную» диагностику ХСН у пациента с ХОБЛ и ХОБЛ у больного с СН.

Согласно полученным нами данным, группу риска по необходимости исключения СН как причины нарастания одышки у пациентов с ХОБЛ составляют лица с бронхитическим фенотипом, относящиеся к группам С и D по GOLD с частыми обострениями (2 и более за предыдущий год), имеющие повышенный уровень вч-СРБ, снижение сатурации кислорода и толерантности к физической нагрузке. Особую группу риска составляют лица с ИМ в анамнезе.

Диагностику ХОБЛ как причины нарастания одышки у пациентов с установленной ранее СН необходимо проводить у лиц с длительным анамнезом курения; имеющих анамнез одышки и кашля, предшествующих развитию ИМ (если СН связана с ИБС); имеющих одышку в покое,

Тригрим

торасемид

Три доказанных
преимущества торасемида

Снижает сердечно-сосудистую смертность¹ 

Замедляет развитие фиброза миокарда и сосудов² 

Снижает риск гипокалемии, метаболически нейтрален^{1,2} 



1
РАЗ В СУТКИ

В новой упаковке!

1 - Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – 4(4). – 507-13.

2 - Lopez B. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, No/ 11, 2004;2028-35

но при этом занимающих горизонтальное положение и не имеющих признаков застоя по малому кругу кровообращения (отсутствуют влажные хрипы в легких); имеющих изолированные признаки застоя по большому кругу кровообращения (прежде всего, отеки нижних конечностей); имеющих повышенный вч-СРБ в отсутствие признаков явного воспалительного процесса.

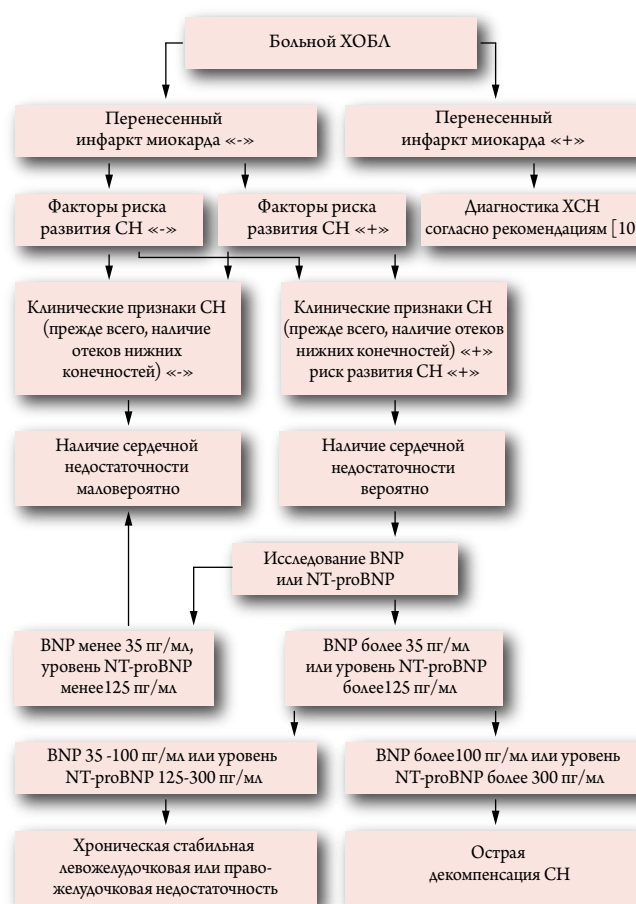
Указанные признаки характерны, прежде всего, для пациентов с ХОБЛ и ХСН без ИМ в анамнезе (проявления хронического легочного сердца), в то время как у больных с ХОБЛ и ХСН после перенесенного ИМ клинические проявления максимально приближены к больным с ХСН и анамнезом ИМ без ХОБЛ.

Существуют данные о том, что генез отеков у пациентов с ХОБЛ не всегда связан с декомпенсацией легочного сердца и что возможна их связь с экстракардиальными причинами [13, 14]. Периферические отеки, пастозность голеней авторы наблюдали практически с одинаковой частотой у больных с нормальной и пониженной функцией миокарда ПЖ, а также у части пациентов с хроническим необструктивным бронхитом. Следовательно, этот признак не всегда является критерием при оценке наличия правожелудочковой недостаточности, так как эти симптомы могут быть обусловлены имеющимся у больных гиперальдостеронизмом из-за гипоксической и гиперкапнической активации коры надпочечников, дисбалансом электролитов, нарушением выработки антидиуретического гормона. Однако основной из причин, приводящей к образованию отеков у больных ХОБЛ, в настоящее время принято рассматривать правожелудочковую недостаточность, связанную с декомпенсацией хронического легочного сердца.

Для подтверждения наличия/отсутствия СН, оценки ее выраженности, рекомендуется исследование специфических биомаркеров, в первую очередь, BNP или NT-proBNP у пациентов с указанными ФР. По нашим данным, повышение уровня NT-proBNP более 125 пг/мл, говорящее о возможном наличии ХСН при ее стабильном течении, было отмечено у 94,4% больных ХОБЛ и ХСН, а повышение NT-proBNP более 300 пг/мл выявлено у 38,9% больных ХОБЛ и ХСН и у 44,0% пациентов с ХСН без ХОБЛ. Согласно Национальным рекомендациям РКО, ОССН и РНМОТ 2013 г. такой уровень соответствует острой декомпенсации СН [15]. Данный уровень NT-proBNP не позволяет дифференцировать респираторный или кардиальный генез одышки как причины клинического ухудшения состояния больного ХОБЛ, однако свидетельствует о том, что терапия СН должна быть начата или изменена в дополнение к лечению ХОБЛ.

В литературе имеются данные о том, что у больных с правожелудочковой ХСН уровень натрийуретиче-

Рис. 1. Алгоритм диагностики ХСН у больного ХОБЛ



ских гормонов ниже, чем у больных с левожелудочковой СН [16]. Полученные нами результаты не подтвердили эти данные – уровень NT-proBNP был повышен у пациентов с ХОБЛ и ХСН как с перенесенным ИМ (преобладала левожелудочковая недостаточность), так и у пациентов без ИМ в анамнезе (преобладала правожелудочковая недостаточность).

Проведение ЭхоКГ с оценкой систолической функции ЛЖ целесообразно, прежде всего, у больных ХОБЛ с перенесенным ИМ, у остальных пациентов в развитии СН большее значение играет ремоделирование правых отделов сердца и диастолическая дисфункция ЛЖ, что требует их оценки.

Таким образом, диагностика ХСН у больных ХОБЛ достаточно сложна, что связано со схожестью клинической картины, особенно на ранних этапах их развития. Это требует комплексного подхода к диагностике, включающего в себя использование инструментальных методов. Во многом именно поэтому ХСН, как правило, диагностируется у больных с тяжелым и крайне-тяжелым течением ХОБЛ, что подтверждается и нашими данными. На рисунке 1 представлен возможный алгоритм диагностики ХСН у пациента с ХОБЛ.

Не менее сложной задачей является определение выраженности СН у пациентов с коморбидной патологией. Определение толерантности к физической нагрузке (дистанция теста с 6-мин ходьбой) может быть использовано для оценки ФК ХСН и объема физических тренировок (класс рекомендаций Па, уровень доказанности С). Также для определения ФК ХСН используется ШОКС (в модификации В. Ю. Мареева). Точное определение ФК позволяет оценить выраженность ХСН и дает возможность прогнозировать риски сердечно-сосудистых катастроф, так как с увеличением ФК ухудшается и прогноз. Полученные данные свидетельствуют, что используемые в современной кардиологии тесты для определения ФК ХСН (прежде всего теста с 6-мин ходьбой) не позволяют в полной мере объективно оце-

нить ее выраженность у лиц с коморбидной кардиореспираторной патологией. Это связано с тем, что наличие и выраженность одышки у них обусловлена, помимо всего прочего, наличием и выраженностью легочной патологии, приводящей к формированию дыхательной недостаточности. Это может приводить к гипердиагностике тяжести ХСН у пациентов с сочетанной кардиореспираторной патологией, что и подтвердили полученные нами результаты. Возможно, у таких больных необходимо ставить в приоритет использование ШОКС, при этом, вероятно, для большей объективизации стоит исключить из нее вопросы, касающиеся одышки.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с выполнением данной работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

- Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur Respir J*. 2003;22(5):809–14. PMID:14621089
- Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. 2002;121(5):1441–8. PMID:12006426
- Engström G, Lind P, Hedblad B, Wollmer P, Stavenow L, Janzon L et al. Lung function and cardiovascular risk: relationship with inflammation-sensitive plasma proteins. *Circulation*. 2002;106(20):2555–60. PMID:12427651
- Egred M, Shaw S, Mohammad B, Waitt P, Rodrigues E. Under-use of beta-blockers in patients with ischaemic heart disease and concomitant chronic obstructive pulmonary disease. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2005;98(7):493–7. DOI:10.1093/qjmed/hci080
- de Miguel-Díez J, Chancafe Morgan, Jimenez-Garcia. The association between COPD and heart failure risk: a review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2013;305. DOI:10.2147/COPD.S31236
- Hawkins NM, Petrie MC, Jhund PS, Chalmers GW, Dunn FG, McMurray JJV. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: diagnostic pitfalls and epidemiology. *European Journal of Heart Failure*. 2009;11(2):130–9. DOI:10.1093/eurjhf/hfn013
- Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and Therapeutic Challenges in Patients with Coexistent Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Chronic Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;49(2):171–80. DOI:10.1016/j.jacc.2006.08.046
- Mareev V. Yu., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Koroteev A. V., Mareev Yu. V., Ovchinnikov A. G. et al. SEHF, RSC and RSMSIM national guidelines on CHF diagnostics and treatment (fourth revision) Approved at the SEHF Congress on December 7, 2012, at the SEHF Board of Directors meeting on March 31, 2013, and at the RSC Congress on September 25, 2013. *Russian Heart Failure Journal*. 2013;14(7):379–472. [Russian: Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Коротеев А. В., Мареев Ю. В., Овчинников А. Г. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Утверждены на Конгрессе ОССН 7 декабря 2012 года, на Правлении ОССН 31 марта 2013 и Конгрессе РКО 25 сентября 2013 года. Журнал Сердечная Недостаточность. 2013;14(7):379-472.] DOI:10.18087/rhf.2013.7.1860
- Agarwal SK, Heiss G, Barr RG, Chang PP, Loefer LR, Chambless LE et al. Airflow obstruction, lung function, and risk of incident heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *European Journal of Heart Failure*. 2012;14(4):414–22. DOI:10.1093/eurjhf/hfs016
- Oganov R. G., Denisov I. N., Simanenko V. I., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Boldueva S. A. et al. Comorbidities in practice. *Clinical guidelines. Cardiovascular therapy and prevention*. 2017;16(6):5–56. [Russian: Оганов Р. Г., Денисов И. Н., Симаненков В. И., Бакулин И. Г., Бакулина Н. В., Болдуева С. А. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):5-56] DOI:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56
- Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Arutyunov G. P., Begrambekova Yu. L., Belenkov Yu. N. et al. Clinical guidelines. Chronic heart failure (CHF). *Russian Heart Failure Journal*. 2017;18(1):3–40. [Russian: Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Арутюнов Г. П., Беграмбекова Ю. Л., Беленков Ю. Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Журнал Сердечная Недостаточность. 2017;18(1):3-40] DOI:10.18087/rhf.2017.1.2346
- Karoli N. A., Orlova E. E., Markova A. V., Rebrov A. P. Comorbidity in chronic obstructive lung disease. *Russian Heart Failure Journal*. 2008;9(1):41–3. [Russian: Кароли Н. А., Орлова Е. Е., Маркова А. В., Ребров А. П. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких. Журнал сердечная недостаточность. 2008;9(1):41-3]
- Valli G, Fedeli A, Antonucci R, Paoletti P, Palange P. Water and sodium imbalance in COPD patients. *Monaldi Archives for Chest Disease [Internet]*. 2004 [cited 2019];61(2). DOI:10.4081/monaldi.2004.708
- Fedorova T. A. Chronic pulmonary heart. Chronic obstructive pulmonary disease. Ed. Chuchalin A. G. -M., SPB: Publishing house BINOM, Nevsky Dialect; 1998. p. 192–216. [Russian: Федорова Т. А. Хроническое легочное сердце. В кн: Хронические обструктивные болезни легких. Под ред. А. Г. Чучалина. - М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», СПб.: «Невский Дialect», 1998. - С.192-216]
- Mareev V. Yu., Fomin I. V., Ageev F. T., Begrambekova Yu. L., Vasyuk Yu. A., Garganeeva A. A. et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(S6):8–164. [Russian: Мареев В. Ю., Фомин И. В., Агеев Ф. Т., Беграмбекова Ю. Л., Васюк Ю. А., Гарганеева А. А. и др. Клинические рекомендации ОССН – РКО – РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение. Кардиология. 2018;58(S6):8-164] DOI:10.18087/cardio.2475
- Karoli N. A., Borodkin A. V., Kurnosova M. A., Rebrov A. P. The clinical significance of brain natriuretic peptide in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Consilium Medicum*. 2014;16(11):23–7. [Russian: Кароли Н. А., Бородин А. В., Курносова М. А., Ребров А. П. Клиническое значение мозгового натрийуретического пептида у больных с хронической обструктивной болезнью легких. Consilium Medicum. 2014;16(11):23-7]

Материал поступил в редакцию 19/04/2018

Полтавская М. Г.¹, Емелина Е. И.², Авдеев Ю. В.¹, Гендлин Г. Е.², Парамонова Г. Н.³

¹ – ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский Университет), 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2,

² – ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1,

³ – ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом» ДЗМ, 107076, Москва ул. Стромынка, д. 10

ПОРАЖЕНИЯ КЛАПАНОВ СЕРДЦА ВСЛЕДСТВИЕ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Ключевые слова: лучевая терапия, радиационно-индуцированные заболевания сердца, клапаны сердца, клапанная регургитация, стенозы клапанов, клапанные пороки сердца

Ссылка для цитирования: Полтавская М. Г., Емелина Е. И., Авдеев Ю. В., Гендлин Г. Е., Парамонова Г. Н.

Поражения клапанов сердца вследствие лучевой терапии злокачественных новообразований. Кардиология. 2019;59(2S):56–68

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Лучевая терапия (ЛТ) играет важнейшую роль в онкологии, улучшая непосредственные и отдаленные результаты лечения целого ряда опухолей. К числу наиболее значимых для прогноза осложнений ЛТ относятся поражения клапанов сердца. **Цель.** Изучить варианты поражения клапанов, возникающие у больных, получавших лучевую терапию по поводу онкологических заболеваний. **Пациенты и методы их обследования.** Обследована группа больных, получавших в период с 1978 по 2002 г. химио-лучевую терапию (ХЛТ) по поводу лимфомы Ходжкина (ЛХ) 2–4 стадий с поражением внутригрудных лимфоузлов: 71 пациент, 60 из которых не обращались ранее к кардиологу и были приглашены на обследование, 11 были госпитализированы в связи с клинически значимой сердечно-сосудистой патологией (ХСН, инфарктом миокарда, стенокардией, клапанным дефектом, АВ блокадой). **Методы исследования:** стандартное клинико-лабораторное обследование, спирометрию, суточное мониторирование ЭКГ, ЭхоКГ, у части пациентов – однофотонную эмиссионную томосцинтиграфию миокарда (ОЭКТ), и КТ органов грудной полости. У 60 больных выполняли нагрузочный тест на тредмиле с ЭКГ контролем, у 18 – максимальный нагрузочный тест на тредмиле с газовым анализом – эргоспирометрию. **Результаты и обсуждение.** Патология клапанов выявлена в 49,3% случаев, наиболее часто (у 46,5%) встречалась митральная регургитация (МР), в первую очередь за счет МР 1 степени, которая не имела клинического значения. Патология аортального клапана (12,7% пациентов), была представлена в основном нетяжелой регургитацией (11,3%). Аортальный стеноз диагностирован у 4,2% обследованных. В исследованной когорте пациентов выявлены преимущественно нетяжелые клапанные поражения. Кроме того, представлены примеры больных с клинически значимыми лучевыми поражениями клапанов.

Poltavskaya M. G.¹, Emelina E. I.², Avdeev Yu. V.¹, Gendlin G. E.², Paramonova G. N.³

¹ – I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Trubetskaya 8, Bldg. 2, Moscow 119991,

² – Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovityanova 1, Moscow 117997,

³ – Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Stromynka, 10, Moscow 107076

HEART VALVE INJURY DUE TO RADIATION THERAPY

Keywords: radiation therapy, radiation-induced cardiovascular diseases, cardiac valves, valvular regurgitation, heart valve stenoses, valvular heart disease

For citation: Poltavskaya M. G., Emelina E. I., Avdeev Yu. V., Gendlin G. E., Paramonova G. N.

Heart valve injury due to radiation therapy. Kardiologiya. 2019;59(2S):56–68

SUMMARY

Relevance. Radiation therapy (RT) plays an important role in oncology, improving the immediate and long-term results of treatment of a number of tumors. One of the most significant complications of RT are lesions of the heart valves. **Objective.** To study the variants of valve damage that occur in patients who received radiation therapy for cancer. **Patients and methods.** A group of patients who, during the period from 1978 to 2002, underwent chemo-radiation therapy (CRT) for Hodgkin's lymphoma (LH) of 2–4 stages with damage to the intrathoracic lymph nodes: 71 patients, 60 of whom did not go to the cardiologist and were invited to be examined, 11 were hospitalized due to clinically significant cardiovascular pathology (CHF, myocardial infarction, angina pectoris, valvular defect, AV block). The study methods included: standard clinical and laboratory examination, spirometry, 24-hour ECG monitoring, echocardiography, in some patients single-photon myocardial emission tomoscintigraphy (SPECT), and CT scan of the chest organs. In 60 patients, a stress test on an ECG-controlled treadmill was performed, in 18 patients – a maximum stress test on a treadmill with a gas analysis – ergospirometry. **Results and discussion.** Valve pathology was detected in 49.3% of cases, most often (in 46.5%) mitral regurgitation (MR) occurred, primarily due to MR of the 1st degree, which had no clinical significance. Pathology of the aortic valve (12.7% of patients) was represented mainly by mild regurgitation (11.3%). Aortic stenosis was diagnosed in 4.2% of patients. In the studied cohort of patients, predominantly non-severe valve lesions were detected. In addition, examples of patients with clinically significant valve valvular lesions are presented.

Лучевая терапия (ЛТ) играет важнейшую роль в онкологии, улучшая непосредственные и отдаленные результаты лечения целого ряда опухолей. Совершенствование методик, внедрение конформной ЛТ (3D CRT), позволили уменьшить негативное воздействие ионизирующего излучения на окружающие опухоль здоровые органы и ткани, однако полностью избежать их радиационно-индуцированных повреждений не удается.

К числу наиболее значимых для прогноза относятся сердечно-сосудистые осложнения ЛТ. Радиационно-индуцированные заболевания сердца (РИЗС) могут наблюдаться после лечения рака молочной железы (РМЖ), легких, пищевода, опухолей средостения – злокачественных тимом, ходжкинских и неходжкинских лимфом. Проблема РИЗС наиболее клинически значима для больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) или ранними стадиями РМЖ. Эти подгруппы пациентов отличают значительная продолжительность жизни после лечения и относительно молодой возраст, поэтому у них наиболее высока вероятность дожития до клинически выраженных кардиальных осложнений, симптомы которых появляются обычно через 10–15 и более лет после ЛТ [1, 2].

Распространенность радиационно-индуцированных поражений сердца

Определить частоту поражений сердца, связанных именно с ЛТ, весьма затруднительно по целому ряду причин.

Большинство исследований в этой области являются одноцентровыми и часто ретроспективными. Группы пациентов сложно унифицировать по сердечно-сосудистым ФР и объему кардиологического обследования, сопутствующей кардиотоксичной химио- и таргетной терапии, методическим особенностям проведения ЛТ в различных клиниках. Выявление и учет РИЗС затрудняют большой временной интервал между ЛТ и появлением кардиальных симптомов, отсутствие полной медицинской документации, сведений о состоянии сердца до ЛТ и т.д. Гиподиагностика РИЗС может быть также связана с тем, что ни пациенты, ни врачи терапевтических специальностей зачастую не связывают кардиальную патологию с проводившимся много лет назад лечением опухоли. Вместе с тем ССЗ являются самой частой причиной смерти среди неонкологических причин у пациентов, которым проводилась ЛТ органов грудной клетки. По данным различных исследований, посвященных, прежде всего ЛХ, с ЛТ ассоциированы от 9,3 до 28 смертей на 10000 человеко-лет [3], а риск развития СН возрастает в 4,9 раза [4].

Частота поражений сердца изменяется вместе с изменением методов ЛТ. Большинство исследований, демонстрирующих относительно высокую частоту радиационно-индуцированной кардиальной патологии, относятся к эре так называемой «старой» ЛТ. При классическом

мантиевидном облучении у пациентов с поражением медиастинальных лимфоузлов к сердцу могла подводиться доза, достигавшая 40 Гр и более. Риск развития ССЗ при этом был в 2,2–7,2 раза выше, чем в популяции, или в сравнении с больными, не получавшими ЛТ [5–7]. С 1985 г., с начала так называемой «современной эры» ЛТ с использованием новейших технологий, конформных методик, которые предполагают меньшую дозу облучения сердца, отмечается снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений [8].

Факторы риска радиационно-индуцированных поражений сердца

Риск отдаленных сердечно-сосудистых осложнений ЛТ определяет ряд факторов, в первую очередь облучение грудной клетки с передних или левых полей.

Вероятность значимого поражения сердца возрастает пропорционально суммарной дозе облучения. Начиная с 1960-х гг. считалось, что повреждение структур сердца могут вызывать дозы >30 Гр (при ЛТ с использованием мантиевидных полей у больных с ЛХ). В настоящее время показано, что РИЗС могут развиваться и при применении доз <20 Гр, особенно после проведения ЛТ в детском возрасте, а также при наличии традиционных ФР ИБС [9]. Характер побочных эффектов и степень риска при применении меньших доз пока мало изучены, и неизвестно, есть ли такой уровень, ниже которого ЛТ полностью безопасна для сердца. Значение имеет, несомненно, не столько общая суммарная доза на грудную клетку, сколько доза, полученная сердцем (объем сердца, получивший достаточную высокую дозу) [10].

Частота поражения сердца возрастает пропорционально времени, прошедшему после ЛТ. При различных новообразованиях суммарная распространенность клинически значимых РИЗС через 5–10 лет после ЛТ составляет 10–30%, а частота бессимптомных поражений – 88% [6]. Длительность латентного периода может составлять 15–20 и более лет. Через 30 лет после ЛТ по поводу ЛХ кумулятивная частота ИМ достигает 10%, а через 40 лет заболеваемость различными ССЗ возрастает до 50% [11].

Лучевая терапия потенцирует негативное влияние на миокард химиотерапевтических препаратов, таких как антрациклины. Существенное значение при этом имеет кумулятивная доза антрациклинов [7].

Данные о влиянии возраста на риск ССЗ после воздействия ионизирующего излучения неоднозначны. Ряд исследований указывают на более высокий риск осложнений в более молодом возрасте. [12]. Вместе с тем частота ИМ после ЛТ по поводу РМЖ у пациенток старше 60 лет выше, чем у более молодых [13].

Существенно повышают риск постлучевых кардиальных поражений, в первую очередь коронарных, традиционные

ФР атеросклероза: курение, диабет, АГ, ожирение и гиперхолестеринемия [4, 14].

Патогенез радиационно-индуцированных поражений сердца

Лучевая патология сердца может быть острой и хронической. Механизмы, приводящие от острого повреждения к прогрессирующему хроническому заболеванию, а также соотношения между краткосрочными неблагоприятными эффектами и развитием в дальнейшем клинически значимой патологии сердца изучены недостаточно. Показано, что медиаторами острой реакции миокарда на ионизирующую радиацию являются фактор некроза опухолей и интерлейкины 1, 6 и 8, с последующей инфильтрацией нейтрофилами. Большинство значимых осложнений ЛТ – отдаленные. Они обусловлены развитием фиброза, также опосредованного медиаторами воспаления. При гистологическом исследовании в миокарде выявляются воспалительные клетки, фибробласты и коллаген [2, 14, 15].

Другой путь негативного воздействия ионизирующей радиации практически на все ткани сердца – через микро- и макрососудистое поражение [5, 16]. Облучение повреждает эндотелий, что сопровождается воспалительной реакцией [17]. Повреждение капилляров и снижение плотности капиллярной сети в свою очередь приводит к ишемии миокарда, способствующей развитию фиброза, прогрессирующей диастолической дисфункции, рестриктивной кардиомиопатии и СН. Таким образом, лучевой фиброз является скорее не прямым следствием радиации, а репаративным ответом сердца на повреждение микроциркуляторной системы. Это общая патологическая особенность поздних лучевых осложнений в различных тканях [18]. Ионизирующая радиация может вызывать поражение практически всех структур сердца (табл.1) [19].

Поражения клапанов сердца

Поражение клапанов – достаточно частое позднее осложнение ЛТ, оно выявляется примерно у 6–15% пациентов, подвергнутых облучению средостения [20]. Характерны фиброз и кальцификация корня аорты, створок аортального клапана, фиброзного кольца, базальных и средних отделов створок митрального клапана. Поражения краев створок и комиссур нетипичны, что позволяет отличать постлучевые пороки митрального клапана от ревматических [21]. Чаще встречается регургитация, однако возможны и стенозы, причем наиболее часто необходимость кардиохирургического вмешательства возникает в связи с аортальным стенозом. Бессимптомные поражения при ЭхоКГ выявляются в среднем через 11,5 лет после ЛТ, а симптомы появляются примерно еще на 5 лет позже [22]. В среднем срок от начала ЛТ до диагноза клинически значимого клапанного порока сердца составляет 22 года [23]. Через

20 лет после медиастинального облучения лишь меньшая часть пациентов имеет полностью нормально функционирующий аортальный клапан.

Патогенез радиоиндуцированного поражения клапанов недостаточно изучен. Предполагается, что облучение инициирует процесс дегенерации, длящийся годами. Лучевое повреждение клеток в сочетании с травматизацией, обусловленной давлением крови, со временем приводит к утолщению, фиброзу и кальцификации клапана [24]. Воспаление и фиброз приводят также к деформации подклапанных структур.

У больных, перенесших ЛХ, развитие клинически значимого порока сердца может быть первым сердечно-сосудистым событием после облучения, особенно если суммарная очаговая доза на средостение превышала 30 Гр [25].

Всем пациентам, у которых планируется ЛТ с предполагаемым облучением области сердца, рекомендуется выполнение ЭхоКГ в исходном состоянии, до начала ЛТ и последующие повторные исследования после ее окончания для мониторинга состояния клапанов сердца [3, 19, 21, 26]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ) сердца могут применяться для уточнения тяжести клапанного поражения, причем КТ в основном полезна для выявления массивной кальцификации корня аорты, которая повышает операционный риск и может препятствовать выполнению стандартного кардиохирургического вмешательства. Другие факторы, осложняющие хирургическое лечение у этого контингента пациентов – медиастинальный и легочный фиброз, замедленные процессы заживления, сопутствующая патология коронарных артерий, миокарда и перикарда. Транскатетерная имплантация (аортального) клапана может быть приемлемой альтернативой открытой операции [27].

Цель нашего исследования: изучить варианты поражения клапанов, возникающие у больных, получавших ЛТ по поводу онкологических заболеваний.

Материалы и методы

Нами обследована группа пациентов, получавших в период с 1978 по 2002 гг. химиолучевую терапию (ХЛТ) по поводу ЛХ 2–4-й стадий с поражением внутригрудных лимфоузлов. Критериями включения были: возраст <50 лет, возраст на момент ХЛТ ≤ 40 лет, срок после ее проведения ≥5 лет, стойкая ремиссия заболевания ≥5 лет, отсутствие указаний на какую-либо сердечно-сосудистую патологию до начала лечения, а также отсутствие рецидива лимфомы, новой опухоли, туберкулеза, ВИЧ и других инфекций. В исследование включен 71 пациент, сведения о котором имелись в базе данных кафедры профилактической и неотложной кардиологии Сеченовского Университета. 60 больных не обращались до этого к кардиологу и были приглашены на обследование по телефону,


форсига
(дапаглифлозин)

 1 раз в день
сигдуолонг
(дапаглифлозин + метформин
пролонгированного действия)

ДЕЙСТВУЙ! НЕ ЖДИ!

**ГЛЮКОЗА УХОДИТ,
РЕЗУЛЬТАТ ПРИХОДИТ**



Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением препаратов ознакомьтесь, пожалуйста, с полными инструкциями по медицинскому применению лекарственных препаратов.

ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»: 125284, Москва, ул.Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +74957995699, факс: +74957995698 www.astrazeneca.ru
FOR-RU-4853. Дата одобрения: 24.12.2018. Дата истечения: 24.12.2020.

AstraZeneca 

Таблица 1. Радиационно-индуцированные поражения сердца

Острые	Хронические
Перикардит. - Острый экссудативный перикардит – редко, возникает на фоне ЛТ, обычно как реакция на некроз/воспаление опухоли, прилежащей к сердцу. - Отсроченный острый перикардит дебютирует в течение недель после ЛТ. Проявляется симптомами перикардита, либо бессимптомным выпотом в перикарде. Тампонада сердца редко. Спонтанное излечение может занять до 2 лет.	Перикардит. - Отсроченный хронический перикардит – спустя недели-годы после ЛТ. Фиброз перикарда, спайки, констрикция, хронический выпот в перикарде. Распространенность – до 20% в первые 2 года после ЛТ. - Констриктивный перикардит – у 4–20% пациентов. Развитие констрикции вероятно зависит от дозы облучения и выпотного перикардита в отсроченной острой фазе.
Кардиомиопатия. Острый миокардит, связанный с радиационно-индуцированным воспалением, сопровождающийся преходящими нарушениями реполяризации и тяжелой дисфункцией миокарда.	Кардиомиопатия. - Диффузный фиброз миокарда (часто после доз >30 Гр) с систолической и диастолической дисфункцией. - Рестриктивная кардиомиопатия – стадия выраженного фиброза миокарда с тяжелой диастолической дисфункцией и симптомами СН. - Нарушения проводимости. - Автономная дисфункция.
Поражение клапанов. Варианты острых поражений клапанов неизвестны.	Поражение клапанов. - Утолщение, фиброз, укорочение и кальцинация створок и околоклапанных структур чаще аортального и митрального клапанов (в связи с более высоким давлением в левых полостях сердца). - Регургитация развивается чаще, чем стеноз. - Среди стенозов наиболее распространены аортальные. - Распространенность симптомного поражения клапанов: 1% через 10 лет, 5% через 15 лет, 6% – через 20 лет после ЛТ. - Распространенность резко возрастает через 20 лет после ЛТ и достигает: для аортальной регургитации легкой степени – 45%, умеренной и тяжелой степени – 15%, аортального стеноза – 16%, легкой митральной регургитации – 48%, легкой регургитации на клапане легочной артерии – 12%.
Ишемическая болезнь сердца. - Значимые острые поражения неизвестны. - Дефекты перфузии миокарда могут определяться у 47% пациентов через 6 месяцев после ЛТ и сопровождаться локальными нарушениями кинетики ЛЖ и болями в грудной клетке. Отдаленный прогноз и клиническая значимость этих изменений неизвестны.	Ишемическая болезнь сердца. - Быстрое развитие ИБС в молодом возрасте. - Традиционные ФР атеросклероза потенцируют риск развития ИБС. - Латентное течение в течение 10 лет после ЛТ (у пациентов моложе 50 лет ИБС возникает в первые 10 лет, в более старшем возрасте латентный период дольше). - При ЛХ чаще поражение устьев и проксимальных сегментов коронарных артерий. - При раке левой МЖ чаще поражение средних и дистальных сегментов передней межжелудочковой артерии. - Присоединение стенокардии удваивает риск смерти в 2 раза.
Поражение сонных артерий. Значимые острые поражения неизвестны.	Поражение сонных артерий. - Более протяженные поражения, чем при обычном атеросклерозе. - Атипичные локализации. - Распространенность при ЛХ (включая стенозы подключичных артерий) $\approx$ 7,4%.
Прочие сосудистые поражения. Значимые острые поражения неизвестны.	Прочие сосудистые поражения. - Кальцификация восходящей аорты и ее дуги («фарфоровая аорта»). - Поражения любых артерий, попавших в поле ЛТ.

11 были госпитализированы за период с момента получения ЛТ в связи с клинически значимой сердечно-сосудистой патологией (ХСН, ИМ, стенокардия, клапанный дефект, атриовентрикулярные блокады). При обращении к пациентам отказов от обследования не было. Методы исследования включали: стандартное клиничко-лабораторное обследование, спирометрию (SensorMedics), суточное мониторирование ЭКГ (Shiller MT200, Швейцария), ЭхоКГ (Vivid 7, GE, США, AcusonSequoia 512, ФРГ), у части пациентов – однофотонную эмиссион-

ную томосцинтиграфию миокарда и КТ органов грудной полости.

Степень клапанной регургитации, а также размеры камер сердца оценивали с учетом возрастных норм в соответствии с Рекомендациями Американского общества ЭхоКГ (ASE 2017, 2018 гг.). К патологическим изменениям не относили трикуспидальную регургитацию I степени.

Методы статистического анализа: для выявления различий средних значений в двух независимых выборках использовался t-критерий Стьюдента, при сравнении двух

Таблица 2. Клинико-демографические показатели

Показатель	Значения
Мужчины/Женщины	44 (62)/27 (38)
Возраст при проведении ХЛТ, лет	20,7±6
Возраст на момент обследования, лет	30,4±7,5 (18-49)
Срок после ХЛТ, лет	8,8±4,6
Применение антрациклинов	58 (83,1)
Доза доксорубина, мг	223±50,7 (0-400)
СОД* на средостение, Гр	38,2±7,0 (20-56)
Сердечно-сосудистые симптомы и признаки:	
Одышка	47 (66,2)
Сердцебиение	42 (59,2)
Слабость	41 (57,7)
Отеки	35 (49,3)
Гипотония	12 (16,9)
Плевральный выпот	10 (14,1)
Асцит	6 (8,5)
	5 (7,0)
САД, мм рт. ст.	115,2±10,4,
ДАД, мм рт. ст.	71,0±6,0
ЧСС в покое	82,1±11,2–1
Среднесуточная ЧСС ≥ 90–1	33 (46,5)

СОД – суммарная очаговая доза облучения.

независимых выборок в отсутствие нормального распределения использован критерий Манна-Уитни. Нулевая гипотеза об отсутствии различий отклонялась, если вероятность ошибочно ее отвергнуть не превышала 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в таблице 2. Симптомы и признаки, характерные для сердечно-сосудистой патологии, чаще – неспецифические (одышка, утомляемость, тахикардия), имелись у 66% пациентов.

Объективные изменения сердечно-сосудистой системы, выявленные при обследовании, представлены в таблице 3, более подробно клапанная патология – в таблице 4.

При обследовании те или иные объективные изменения сердечно-сосудистой системы были выявлены у 66 (93%) пациентов. Патология клапанов занимала второе место по распространенности (49,3%) после диастолических нарушений. Наиболее часто (46,5%) встречалась митральная регургитация (МР), в первую очередь за счет МР 1 степени, которая не имела клинического значения. Вместе с тем в целом распространенность такой МР превышала популяционную более чем в 3 раза (по данным Фрамингемского исследования распространенность МР 1-й степени у лиц аналогичного возраста не превышает 15,5%) [28].

Уплотнение митрального клапана, укорочение створок выявлены у 7 (9,9%) пациентов, функционально это про-

Таблица 3. Сердечно-сосудистые поражения у обследованных пациентов

Патология	n	%
Поражения клапанов.	35	49,3
Поражения клапанов, исключая митральную регургитацию 1-й ст.	13	18,3
Констрикция (симптомы и признаки правожелудочковой недостаточности при нормальной функции желудочков на ЭхоКГ и/или МРТ: отсутствие данных о поражении миокарда в анамнезе, периферические отеки, увеличение печени и селезенки, плевральный выпот, асцит), на ЭхоКГ (лучше из эпигастральной позиции: утолщение перикарда, дилатация нижней полой вены, смещение межпредсердной и межжелудочковой перегородок на вдохе).	9	12,7
Выпот в перикарде.	2	2,8
Все поражения перикарда.	11	15,5
Перенесенный ИМ.	2	2,8
Систолическая дисфункция без ИМ (ФВ <50%)	3	4,3
Диастолические нарушения.	61	85,9
В том числе, в отсутствие другой патологии.	41	57,7
Атриовентрикулярные блокады 2 и 3 степени.	5	7,1
Желудочковая экстрасистолия >10 в час	5	7,1
Без патологических изменений.	5	7,0

Таблица 4. Патология клапанов у обследованных пациентов

Патология	n	%
Митральная регургитация	33	46,5
Митральная регургитация >1-й ст.	7	9,9
Митральный стеноз	4	5,6
Уплотнение, укорочение створок	7	9,9
Аортальная регургитация	8	11,3
Аортальный стеноз	3	4,2
Уплотнение, кальциноз аортального клапана	8	11,3
Трикуспидальная регургитация	5	7,0
Трикуспидальный стеноз	2	2,8
Уплотнение створок трикуспидального клапана	2	2,8
Патология двух клапанов	4	5,6
Патология трех клапанов	4	5,6

являлось МР 2–3-й степени, у 4 (5,6%) больных – в сочетании с нетяжелым стенозом левого атриовентрикулярного отверстия.

Среди значимых поражений преобладала патология аортального клапана (12,7% пациентов), также в основном за счет нетяжелой регургитации (11,3%). Распространенность аортальной регургитации в популяции значительно ниже и составляет <1,4%. Аортальный стеноз диагностирован у 4,2% обследованных (в популяции – 4 на 10000). Недостаточность трехстворчатого клапана 2-й и 3-й степеней выявлена у 7,0% обследованных

Таблица 5. ЭхоКГ показатели в зависимости от преобладающего характера поражения сердца

Показатель	Норма (группа 1), n=37	СД, пороки клапанов (группа 2), (n=14)	P ₁	ДД, констрикция (группа 3), (n=20)	P ₂
иКДО, мл/м ²	45,5±10,0	40,1±12,2	н/д	37,2±8,6	0,002
иКСО, мл/м ²	18,5±5,1	19,1±8,3	н/д	14,1±4,1	0,002
УИ, мл/м ²	27,3±6,4	21,0±7,5	0,010	23,1±5,4	0,014
ФВ, %	59,7±5,1	53,2±12,8	н/д	63,3±4,2	0,012
СИ, мл/м ² /мин	2141,2±487,3	1755,8±706,4	н/д	1879,4±346,7	0,032
ИММЛЖ, г/м ²	78,6±21,1	87,6±23,3	н/д	79,0±19,5	н/д
ИОЛП, мл/м ²	24,8±6,0	27,8±7,3	н/д	22,7±7,1	н/д
Е, см/с 103,7±19,3	126,8±44,6	н/д	95,7±23,3	н/д	
DT, мс	182,9±21,6	142,0±33,1	0,001	181,0±38,7	н/д
ВИВР, мс	79,5±6,8	68,8±11,4	0,010	76,8±10,9	н/д
s, см/с 9,39±1,25	7,00±1,41	0,001	8,32±1,60	0,019	
e', см/с 12,69±1,68	8,87±3,09	0,002	10,38±2,27	0,000	
E/e'	7,78±1,63	12,48±6,13	0,080	8,67±3,03	н/д

p₁ – достоверность различий между группами 1 и 2; p₂ – достоверность различий между группами 2 и 3.

УИ – ударный индекс; иКДО – индексированный конечно-диастолический объем; иКСО – индексированный конечно-систолический объем; СИ – сердечный индекс; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ИОЛП – индекс объема левого предсердия; Е – скорость раннего диастолического движения; DT – время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ; ВИВР – время изоволюмического расслабления ЛЖ; s-систолическая скорость деформации; – E/e' – раннее диастолическое движение митрального кольца.

(в популяции 1,4%), у двоих – в сочетании с начальным стенозом правого атриовентрикулярного отверстия. Помимо сочетания митральной и трикуспидальной регургитации, патология двух клапанов (аортального и митрального, аортального и трикуспидального) имела у 4, трех клапанов – также у 4 пациентов.

Патология клапанов часто сочеталась с поражением других структур сердца. Так, у 11 пациентов с ХСН тяжестью $\geq$ II ФК NYHA, как правило, имелось сочетание рестриктивного поражения миокарда (9), клапанов (7) и перикарда (6 больных). За год последующего наблюдения 4 из этих пациентов умерли: 1 – от тромбоэмболии легочной артерии, 3 – от прогрессирования ХСН.

В когорте обследованных пациентов в целом имела тенденция к уменьшению размеров ЛЖ: медиана распределения иКДО составляла 42,3 мл/м² (пределы нормальных значений: от 35 до 75 мл/м²), а иКСО – 17,4 мл/м² (пределы нормальных значений: от 12 до 30 мл/м²), оба показателя смещены к нижней границе нормы. У 18 пациентов уменьшение иКДО было значимым (>2 стандартных отклонений от среднего значения). Соответственно, определялась тенденция к снижению индекса ударного объема (25,8 и 30 мл) и сердечного индекса (2013 и 3200 мл/м²).

В таблице 5 представлены параметры ЭхоКГ пациентов с систолической дисфункцией (СД) и/или митральной/аортальной регургитацией ≥ 2 -й степени (2 группа) в сравнении с пациентами, не имевшими существенных

изменений или имевшими минимальные диастолические нарушения, например, изолированное удлинение времени замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (Dt) или времени изоволюмического расслабления ЛЖ (ВИВР) (1 группа).

В третью группу вошли пациенты без существенных клапанных нарушений, но с выраженной диастолической дисфункцией (ДД) или констрикцией перикарда. У пациентов с систолической дисфункцией и/или значимыми клапанными дефектами обращает на себя внимание отсутствие признаков компенсаторного ремоделирования сердца: гипертрофии и дилатации ЛЖ. О сопутствующем поражении миокарда у этих пациентов свидетельствуют также наиболее выраженные диастолические нарушения: укорочение Dt и ВИВР, наиболее низкие в среднем систолическая и раннедиастолическая тканевые скорости. Этому соответствуют наиболее низкие из трех подгрупп показатели ударного объема ЛЖ и сердечного выброса. В отличие от пациентов с рестриктивной кардиомиопатией или клапанными пороками не лучевого генеза, расширение предсердий может отсутствовать. В нашей когорте увеличение индекса объема левого предсердия выявлено у 20 пациентов: легкой степени – у 14, умеренной – у 4, и тяжелой – у 2, однако в среднем увеличения левого предсердия не выявлено.

Тахикардия и снижение физической работоспособности определялись не только у пациентов с ХСН, но

и при отсутствии существенных объективных изменений сердца. После исключения из анализа пациентов со значимой ХСН сохранялись достоверные отрицательные корреляции между ЧСС в покое и ударным объемом ($r=0,506$), ударным индексом ($r=0,488$) и конечным диастолическим индексом ($r=0,452$, r – коэффициент корреляции Пирсона, во всех случаях $p<0,001$), что свидетельствует о компенсаторном характере тахикардии (по крайней мере отчасти).

Основными статистически значимыми различиями у больных с клапанной патологией (исключая МР I ст.) ожидалось являлись большая суммарная очаговая доза (СОД) на средостение (СОД >40 Гр; относительный риск (ОР) 3,5; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,7–7,1; $p<0,001$) и больший срок после окончания ХЛТ (срок после окончания ХЛТ >8 лет; ОР=2,2; 95% ДИ: 1,3–3,7; $p<0,012$) [29]. Минимальный срок после окончания ХЛТ, при котором выявлены значимые изменения клапанов, составлял 6 лет.

В описанной когорте пациентов в связи с особенностями отбора (в основном скрининг у бессимптомных и малосимптомных пациентов) выявлены преимущественно незначительные клапанные поражения, и хирургическая коррекция была рекомендована лишь одной больной. В практике могут встречаться значительно более выраженные поражения клапанов. Ниже приводим примеры пациентов с лучевой патологией клапанов различной степени выраженности.

Клинический пример 1

Больная Б., 59 лет. Около 20 лет назад перенесла ХЛТ по поводу ЛХ с преимущественным поражением внутригрудных лимфатических узлов. Документы утеряны,

но известно, что получала интенсивную ЛТ на грудную клетку.

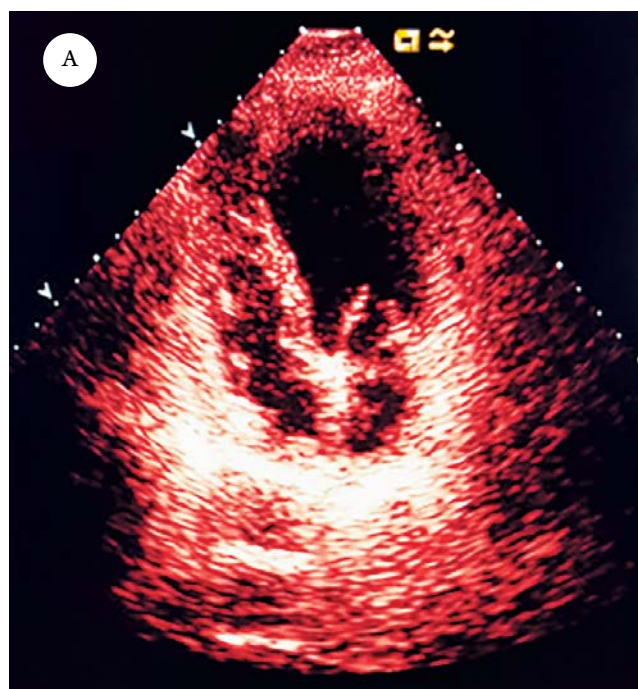
В последнее время несколько раз госпитализирована с острой СН на фоне гипертонического криза. Затем каждое повышение АД стало сопровождаться тяжелой декомпенсацией – альвеолярными отеками легких. Один из таких эпизодов был расценен как ОКС, была произведена коронароангиография и установлен стент в правую коронарную артерию.

При последнем поступлении в палату интенсивной терапии с клиникой острой СН (Киллип III) на фоне повышенного АД выявлен грубый голосистолический шум МР, шум изгнания аортального стеноза. На ЭКГ очаговой патологии не выявлено.

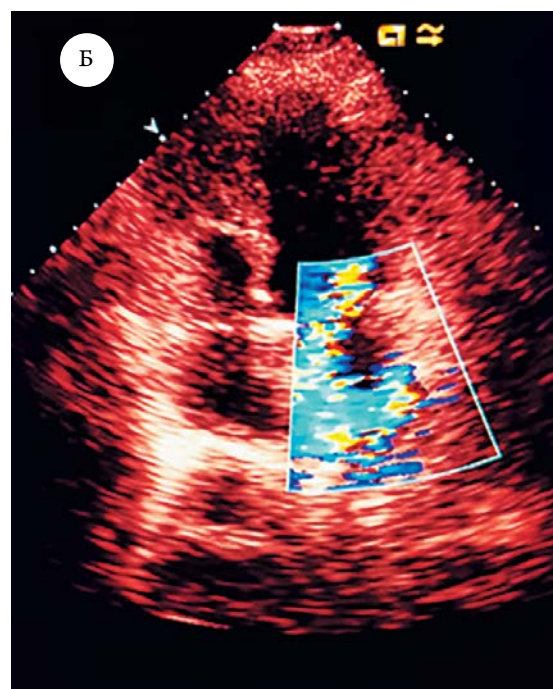
При ЭхоКГ (рис. 1): аортальный клапан трехстворчатый, створки умеренно кальцинированы, расхождение их умеренно ограничено. Сомнительный перегородочно-верхушечный гипокинез. Створки митрального клапана движутся дискордантно, раскрытие полное. Фиброзное кольцо митрального клапана умеренно кальцинировано. Задняя створка митрального клапана фиброзирована у основания. Створки трикуспидального клапана тонкие, движение дискордантное, раскрытие полное. При доплер-ЭхоКГ с цветным картированием выявлена тяжелая МР, гемодинамически незначимый градиент на аортальном клапане 38,3/19,8 мм рт.ст., гемодинамически значимая трикуспидальная регургитация 3 ст. Систolicеское давление в легочной артерии (СДЛА) 73,5 мм рт.ст.

После компенсации больная была направлена на кардиохирургическое лечение.

Рис. 1. Эхокардиографическое исследование больной Б.



А – четырех-камерная апикальная позиция, диастола. Виден фиброз основания задней створки митрального клапана.



Б – четырех-камерная апикальная позиция, цветной доплер, систола – тяжелая митральная регургитация.

Клинический пример 2

Больной Е., 44 года. Обратился за консультацией 27.10.16 г. в связи с выявленным пороком аортального клапана. В 1992 г. перенес ХЛТ по поводу ЛХ. Доза ЛТ не известна. Кальциноз аортального клапана впервые был выявлен несколько лет назад, ощутимое повышение перепада давления на аортальном клапане стало выявляться около 2 лет назад.

При осмотре признаков ХСН нет. Со слов больного свободно, без остановки поднимается на 7 этаж. Дыхание везикулярное, над сердцем хорошо выслушивается шум изгнания на аортальном клапане. Отеков нет. ЭКГ – без патологии.

ЭхоКГ (рис. 2): аортальный клапан трехстворчатый, створки кальцинированы, переход кальция (Са) на фиброзное кольцо митрального клапана (Са3). КДО ЛЖ 102,0 мл, ФВ 65,0% (по Симпсону). Локальная сократимость не нарушена. Кальциноз эндокарда. Створки митрального клапана движутся дискордантно, раскрытие полное. Створки трикуспидального клапана тонкие, движение дискордантное, раскрытие полное. При доплер-ЭхоКГ с цветным картированием: градиент на аортальном клапане 36,5/19,5 ммрт.ст., площадь отверстия 0,95 см² (0,49 см²/м²), регургитация на аортальном клапане гемодинамически незначимая, на митральном – незначительная, СДЛА 20,0 ммрт.ст.

Таким образом, у больного имеется кальциноз внутренних структур сердца, кальциноз 3 степени аортального клапана, гемодинамически малозначимый стеноз устья аорты. Молодой возраст больного (44 года), нехарактерный для возрастного кальциноза, отсутствие ХПН и дис-

функции паращитовидных желез, позволяет говорить о ЛТ, как причине раннего кальциноза у данного пациента. Ему рекомендовано ЭхоКГ обследование не реже 1 раза в год, при появлении симптоматики – немедленное обращение к кардиологу.

Клинический пример 3

Больная С., 61 год. Обратилась 23.06.16 с жалобами на одышку при ходьбе в умеренном темпе и при подъеме по лестнице до 2-го этажа. Из расспроса стало известно, что в 1988 г. (т.е. за 28 лет до настоящего обращения) получила лечение по поводу ЛХ: смешанно-клеточный вариант, 6 курсов химиотерапии (программа ABVD) и несколько циклов ЛТ на грудную клетку.

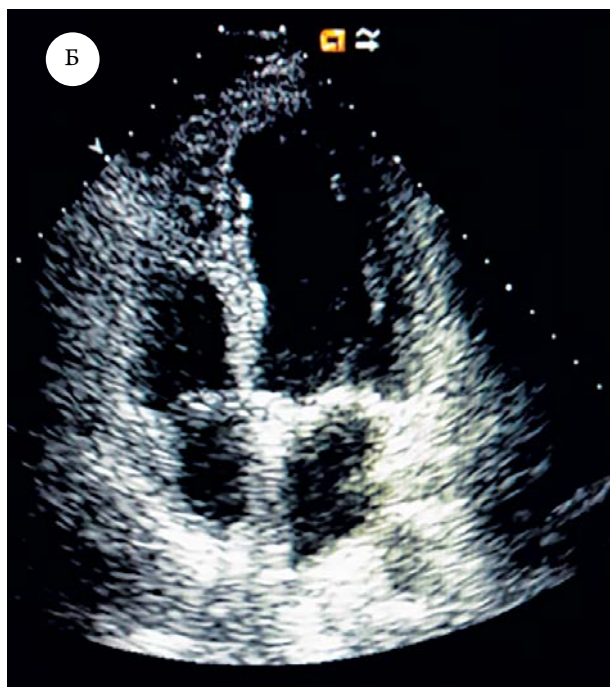
В течение многих лет на ЭКГ выявлялась полная блокада левой ветви пучка Гиса. В 2015 г. состояние пациентки резко ухудшилось, появилась одышка, дважды была госпитализирована по поводу пневмонии. При ЭхоКГ исследовании были выявлены изменения в сердце, и в диагнозе стали фигурировать ИБС, постинфарктный кардиосклероз, хотя клинической картины стенокардии или ИМ не было.

При ЭхоКГ (рис. 3) выявлен выраженный гипокинез нижне-базального и средне-заднего сегментов ЛЖ сердца, кальциноз нижней стенки ЛЖ сердца, листков перикарда, фиброзного кольца митрального клапана. Створки митрального клапана движутся дискордантно, раскрытие полное, задняя створка митрального клапана ригидна, ее движение ограничено. Створки трикуспидального клапана тонкие, движение дискордантное, раскрытие полное. При доплер-ЭхоКГ с цветным картированием: тяже-

Рис. 2. Эхокардиографическое исследование больного Е.

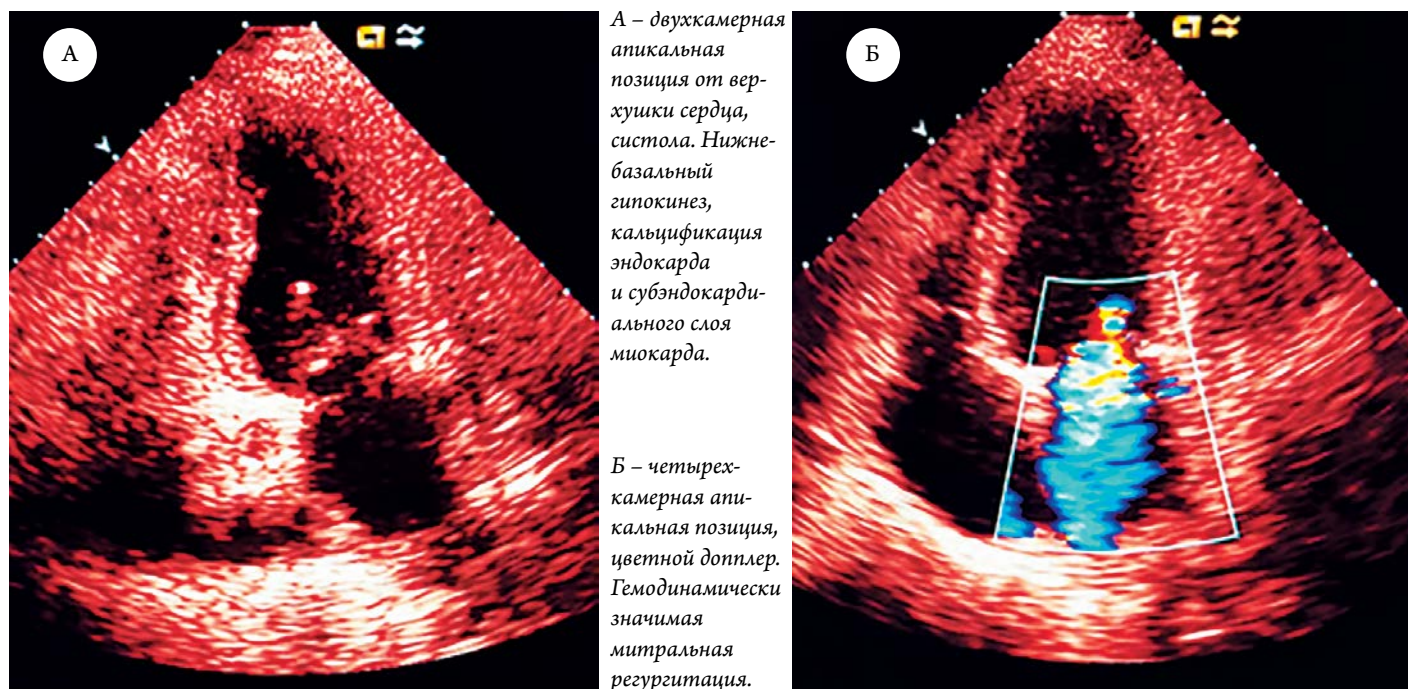


А – пятикамерная апикальная позиция, кальцификация аортального клапана с переходом на фиброзное кольцо аортального и митрального клапана (кальцификация аортального клапана 3 степени).



Б – кальцификация фиброзного кольца митрального клапана.

Рис. 3. Двухкамерная апикальная позиция от вершины сердца, систола и четырехкамерная апикальная позиция, цветной доплер



лая МР, трикуспидальная регургитация тонкой струей 2 ст. КДО ЛЖ 108,6 мл, ФВ 39,9% (по Симпсону), СДЛА 41,2 мм рт. ст.

В настоящее время получает оптимальную терапию для лечения ХСН III ФК, компенсирована.

Характерной особенностью всех приведенных наблюдений было то, что ни терапевты, ни кардиологи, к которым ранее обращались пациенты, не знали о том, что поражение клапанов может быть отдаленным осложнением ЛТ и не связывали выявленную патологию с проводившимся когда-то лечением лимфомы.

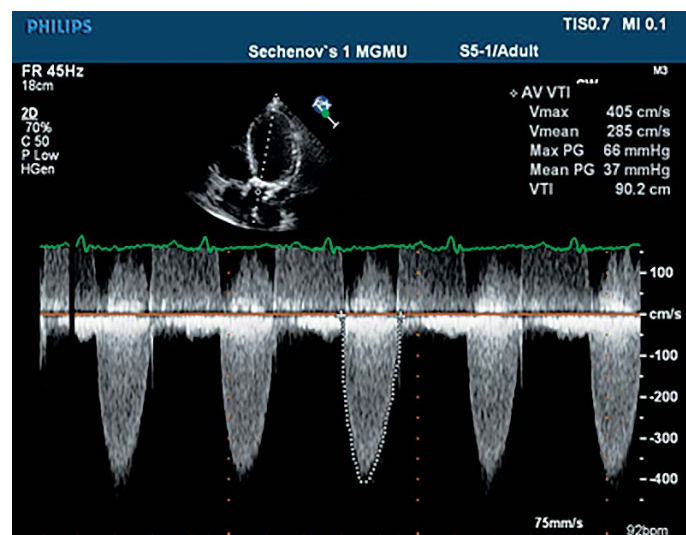
Для пациентов, получавших ЛТ по поводу рака левой МЖ (особенно «новую», конформную ЛТ), патология клапанов менее характерна. Наибольшие опасения вызывает вероятность повреждения средних и дистальных отделов передней межжелудочковой артерии с последующим развитием атеросклероза и ИБС. Тем не менее и у этих больных, встречаются клапанные осложнения (как правило вследствие «старой» ЛТ).

Клинический пример 4

Больная 3., 55 лет. Госпитализирована с жалобами на одышку в покое, отеки.

В 1987 г. (в возрасте 27 лет) – мастэктомия и ХЛТ по поводу рака левой МЖ. В 2008 г. диагностирован рак правой МЖ, вновь мастэктомия и ХЛТ. В 2011 г. впервые при осмотре отметили шум в сердце. Примерно с 2012 г. – стенокардия напряжения, позже присоединились одышка и выраженная утомляемость. В течение последнего года (2015–16 гг.) нарастали одышка, отеки, несмотря на при-

Рис. 4. ЭхоКГ больной 3. Кальциноз аортального клапана, стеноз устья аорты: максимальный градиент – 66 мм рт.ст., $V_{\text{макс}}$ – 400 см/с



ем диуретиков. В анамнезе также: курение, АГ, в последние годы – СД.

При осмотре – признаки застойной ХСН: акроцианоз, ортопноэ, отеки ног, гепатомегалия, гидроторакс справа. Грубый систолический шум на аортальном клапане.

При ЭхоКГ (рис. 4): кальциноз аортального клапана, критический стеноз устья аорты: максимальный градиент 66 мм рт. ст., $V_{\text{макс}}$ 405 см/с, площадь клапана – 0,5–0,6 см². Аортальная регургитация 2 ст. Кальциноз митрального клапана, митральная и трикуспидальная регургитация 2 ст. Расширение левых отделов и правого предсердия.

Концентрическая гипертрофия ЛЖ, диффузный гипокинез ЛЖ. ФВ 25%. Диастолическая дисфункция 3 ст. Легочная гипертензия (СДЛА 50 мм рт. ст.).

При коронарографии – окклюзия правой коронарной артерии.

Больной выполнена транскатетерная имплантация протеза аортального клапана. Состояние улучшилось: нет приступов стенокардии, значительно уменьшилась одышка, причем уже несколько месяцев больная не принимает мочегонные.

В третьем и четвертом приведенных случаях помимо поражения клапанов имелась систолическая дисфункция миокарда, а в последнем – еще и коронарная патология. Существенная систолическая дисфункция как правило выявляется у пациентов, которые помимо ЛТ получали антрациклины. Значительное снижение ФВ ЛЖ для тех, кто не получал кардиотоксичную химиотерапию, нехарактерно, хотя умеренное снижение ФВ вследствие лучевого фиброза миокарда возможно при тяжелой далеко зашедшей рестриктивной кардиомиопатии. Сопутствующее поражение миокарда и коронарных артерий, несомненно, усугубляют тяжесть ХСН и могут затруднять хирургическое лечение.

Профилактика сердечно-сосудистых осложнений лучевой терапии и наблюдение после нее

Основным способом минимизации негативных кардиальных эффектов ЛТ является снижение дозы облучения и объема сердца, подвергнутого облучению. Разработка и внедрение в практику 3D конформной ЛТ и ее усовершенствованных вариантов позволяют уменьшить лучевую нагрузку на сердце и легкие и, следовательно, снизить частоту и выраженность их повреждения или вообще избежать его [30, 31]. Можно ожидать, что при использовании современных методик ЛТ и доз в пределах 20–30 Гр при ЛХ риск развития клапанного порока в течение 30 лет будет возрастать лишь на 1,4% по сравнению с теми, кого не подвергали ЛТ [25]. Несмотря на эти меры, полностью избежать облуче-

ния сердца в тех случаях, когда оно расположено близко к целевому объему, не удастся.

Всем пациентам, перенесшим ЛТ с облучением сердца, крупных сосудов, головы и шеи, показано пожизненное наблюдение [19, 32]. Оно должно включать периодическое обследование, направленное на выявление поражения коронарных и других артерий и ишемии миокарда, в том числе при отсутствии каких бы то ни было симптомов. В первый раз такое обследование следует проводить через 5 лет после облучения, и затем повторять не реже, чем раз в 5 лет [33, 34]. У пациентов с гемодинамически значимым поражением коронарных артерий, перенесших медиастинальное облучение, высока частота немой ишемии миокарда, поэтому особенно важен периодический скрининг на ИБС [35]. Пациентам после ЛТ показана интенсивная коррекция ФР атеросклероза: здоровое питание, прекращение курения, регулярные физические нагрузки, контроль массы тела. Применение статинов может быть целесообразно [36].

Лучевое поражение клапанов сердца развивается в очень отдаленные сроки после ЛТ. К моменту постановки диагноза клапанного порока пациенты уже как правило не наблюдаются у онколога, и перенесенное онкологическое заболевание, как и проведенное лечение, включая ЛТ, зачастую вообще не упоминаются в текущей медицинской документации [37]. Европейская Ассоциация визуализации сердца и Американское ЭхоКГ общество (EACV/ACE) рекомендуют ежегодное обследование, включающее ЭхоКГ, пациентам с кардиальными симптомами [19]. При отсутствии симптомов EACV/ACE рекомендуют скрининг для выявления поражения клапанов, включающий трансторакальную ЭхоКГ, в первый раз – через 10 лет после ЛТ, с последующими повторными исследованиями через каждые 5 лет. Для получения дополнительной информации может потребоваться чреспищеводная ЭхоКГ, особенно при наличии существенной кальцификации и фиброза, 3D-эхоКГ [19] и МРТ сердца [37].

*Авторы заявляют
об отсутствии конфликта интересов.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES

1. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, Klokman WJ, van't Veer MB, Bartelink H, van Leeuwen FE. Long-Term Cause-Specific Mortality of Patients Treated for Hodgkin's Disease. *Journal of Clinical Oncology*. 2003;21(18):3431–9. DOI: 10.1200/JCO.2003.07.131
2. Darby SC, Cutter DJ, Boerma M, Constine LS, Fajardo LF, Kodama K et al. Radiation-Related Heart Disease: Current Knowledge and Future Prospects. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2010;76(3):656–65. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.09.064
3. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac Complications of Thoracic Irradiation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013;61(23):2319–28. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.01.090
4. Aleman BMP, van den Belt-Dusebout AW, De Bruin ML, van't Veer MB, Baaijens MHA, Boer JP d. et al. Late cardiotoxicity after treatment for Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2007;109(5):1878–86. DOI: 10.1182/blood-2006-07-034405
5. Wu W, Masri A, Popovic ZB, Smedira NG, Lytle BW, Marwick TH et al. Long-Term Survival of Patients with Radiation Heart Disease Undergoing Cardiac Surgery: A Cohort Study. *Circulation*. 2013;127(14):1476–84. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001435
6. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Evidence Review on the Ongoing Care of Adult Cancer Survivors: Cardiac and Pulmonary Late Effects. *Journal of Clinical Oncology*. 2007;25(25):3991–4008. DOI: 10.1200/JCO.2007.10.9777
7. Meyer RM, Gospodarowicz MK, Connors JM, Pearcey RG, Wells WA, Winter JN et al. ABVD Alone versus Radiation-Based Therapy in Lim-

Моксонитекс

МОКСОНИДИН

селективный агонист
I1-имидазолиновых рецепторов¹



Гипотензивное средство центрального действия, рекомендованное как для экстренного снижения АД, так и для длительного применения.^{2,3}



**ОБЕСПЕЧИВАЕТ
РЕФЛЕКТОРНЫЙ
КОНТРОЛЬ**
над симпатической
нервной системой¹



**УМЕНЬШАЕТ РЕЗИСТЕНТНОСТЬ
ТКАНЕЙ К ИНСУЛИНУ НА 21%**
у пациентов с ожирением
и инсулинорезистентных
пациентов с умеренной
степенью тяжести АГ¹

Моксонитекс
МОКСОНИДИН

ДОПОЛНИТЕЛЬНО СНИЖАЕТ АД
в комбинированной терапии АГ
у пациентов **С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ
СИНДРОМОМ**⁴

КОНТРОЛИРУЕТ АД,
значительно улучшая
качество жизни пациенток
В ПЕРИМЕНОПАУЗЕ⁵



Инструкция по медицинскому применению препарата Моксонитекс

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Моксонитекс. МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: моксонидин. Регистрационный номер: ЛСР-000084/10. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,2 мг, 0,4 мг. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: артериальная гипертензия. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к моксонидину или любому другому компоненту препарата; наследственная непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция; выраженные нарушения ритма сердца (выраженная брадикардия (менее 50 уд./мин в покое), синдром слабости синусового узла или синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II и III степени); хроническая сердечная недостаточность (III-IV функциональный класс по классификации NYHA); тяжелая почечная недостаточность (КК < 30 мл/мин, концентрация креатинина в сыворотке крови > 160 мкмоль/л) и проведение гемодиализа; одновременное применение с трициклическими антидепрессантами; возраст до 18 лет; период грудного вскармливания. ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ: достоверных исследований применения моксонидина у беременных не проводилось. Исследования на животных показали эмбриотоксический эффект. Клинических данных о негативном влиянии на течение беременности нет. Однако следует применять препарат Моксонитекс беременным только в том случае, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода. Моксонидин проникает в грудное молоко; женщинам в период лечения рекомендуется прекратить грудное вскармливание или отменить препарат. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: моксонитекс принимают внутрь, независимо от приема пищи, запивая достаточным количеством жидкости. Режим дозы подбирается индивидуально. При отсутствии иных предписаний Моксонитекс следует назначать в следующих дозах: в качестве начальной дозы – 0,2 мг препарата утром. При недостаточном терапевтическом эффекте дозу через 3 недели увеличивают до 0,4 мг/сут однократно или в 2 приема. Максимальная суточная доза – 0,6 мг; максимальная однократная доза – 0,4 мг. У пациентов с умеренно выраженными поражениями функции почек (КК 30–60 мл/мин) однократная доза не должна превышать 0,2 мг; а максимальная суточная доза – 0,4 мг. ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: головокружение (вертиго), головная боль, сонливость, бессонница, сухость слизистой оболочки полости рта, диарея, тошнота, рвота, диспепсия, кожный зуд, кожная сыпь, боль в спине, астения. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: во время лечения необходим регулярный контроль АД, ЧСС и выполнение ЭКГ. При необходимости отмены одновременно принимаемых бета-адреноблокаторов и препарата Моксонитекс первыми отменяют бета-адреноблокаторы, и лишь спустя несколько дней – препарат Моксонитекс. ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ: влияние препарата Моксонитекс на способность к вождению транспортных средств или управлению техникой изучено не было. Однако принимая во внимание возможность возникновения головокружения и сонливости, больным следует соблюдать осторожность при занятии потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстрой психомоторных реакций.

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Моксонитекс[®] в сравнении с плацебо. 2. Руксин В. В. и др. «Особенности неотложных состояний, связанных с повышением артериального давления, и дифференцированный подход к оказанию скорой медицинской помощи.» Скорая медицинская помощь. 10.2 (2009): 11-21. 3. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Клинические рекомендации. Москва, 2013. – 63 с. 4. Abellán, José, et al. «Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients.» Kidney International 67 (2005): S20-S24. Описание исследования: открытое, мультицентровое наблюдательное исследование, 112 пациентов (61 мужчина, 51 женщина) с артериальной гипертензией и избыточной массой тела; возраст 61,2 ± 10,6 года, окружность талии 111,7 ± 14,1 см; 0,4 мг моксонидина добавляли к предшествующей антигипертензивной терапии. Продолжительность лечения 6 месяцев. Снижение САД было на 23 мм рт. ст., ДАД – 12,9 мм рт. ст. (p < 0,05). 5. Подзолков В. И., Брагина А. Е. и Маколкин В. И. «Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе.» Кардиология 11 (2002): 32-35.

RU1901952422

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ.

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский просп., д. 72, корп. 3. Тел.: +7 (495) 660-75-09. www.sandoz.ru

25
ЛЕТ
ДОВЕРИЯ

SANDOZ A Novartis Division

- ited-Stage Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 2012;366(5):399–408. DOI: 10.1056/NEJMoa1111961
8. Taylor CW, Nisbet A, McGale P, Darby SC. Cardiac Exposures in Breast Cancer Radiotherapy: 1950s–1990s. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2007;69(5):1484–95. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.05.034
9. Brown ML, Schaff HV, Sundt TM. Conduit choice for coronary artery bypass grafting after mediastinal radiation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2008;136(5):1167–71. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2008.07.005
10. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Bronnum D et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after Radiotherapy for Breast Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(11):987–98. DOI: 10.1056/NEJMoa1209825
11. van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CPM, Krol ADG, Petersen EJ, Raemaekers JMM et al. Cardiovascular Disease After Hodgkin Lymphoma Treatment: 40-Year Disease Risk. *JAMA Internal Medicine*. 2015;175(6):1007–17. DOI: 10.1001/jamainternmed.2015.1180
12. Hoening MJ, Botma A, Aleman BMP, Baaijens MHA, Bartelink H, Klijn JGM et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*. 2007;99(5):365–75. DOI: 10.1093/jnci/djk064
13. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Boyd C, Schulze K, Holowaty E. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end-results cancer registries. *Journal of Clinical Oncology*. 1998;16(8):2625–31. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.8.2625
14. Heidenreich PA, Kapoor JR. Radiation induced heart disease. *Heart*. 2008;95(3):252–8. DOI: 10.1136/hrt.2008.149088
15. Taunk NK, Haffty BG, Kostis JB, Goyal S. Radiation-Induced Heart Disease: Pathologic Abnormalities and Putative Mechanisms. *Frontiers in Oncology*. 2015; 5:39. DOI: 10.3389/fonc.2015.00039
16. Boerma M, Hauer-Jensen M. Preclinical Research into Basic Mechanisms of Radiation-Induced Heart Disease. *Cardiology Research and Practice*. 2011; 2011:1–8. DOI: 10.4061/2011/858262
17. Stewart FA, Hoving S, Russell NS. Vascular Damage as an Underlying Mechanism of Cardiac and Cerebral Toxicity in Irradiated Cancer Patients. *Radiation Research*. 2010;174(6b):865–9. DOI: 10.1667/RR1862.1
18. Yusuf SW, Sami S, Daher IN. Radiation-Induced Heart Disease: A Clinical Update. *Cardiology Research and Practice*. 2011; 2011:1–9. DOI: 10.4061/2011/317659
19. Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, Bergler-Klein J, Bogaert J, D'Avin L et al. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging*. 2013;14(8):721–40. DOI: 10.1093/ehjci/jet123
20. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans V. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *The Lancet*. 2005;366(9503):2087–106. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67887-7
21. Malanca M, Cimadevilla C, Brochet E, Iung B, Vahanian A, Messika-Zeitoun D. Radiotherapy-Induced Mitral Stenosis: A Three-Dimensional Perspective. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2010;23(1): 108.e1–108.e2. DOI: 10.1016/j.jecho.2009.08.006
22. Plana JC, Galderisi M, Barac A, Ewer MS, Ky B, Scherrer-Crosbie M et al. Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*. 2014;15(10):1063–93. DOI: 10.1093/ehjci/jeu192
23. Carlson RG, Mayfield WR, Normann S, Alexander JA. Radiation-Associated Valvular Disease*. *Chest*. 1991;99(3):538–45. DOI: 10.1378/chest.99.3.538
24. Glanzmann C, Huguenin P, Lütolf UM, Maire R, Jenni R, Gumpenberg V. Cardiac lesions after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease. *Radiotherapy and Oncology*. 1994;30(1):43–54. DOI: 10.1016/0167-8140(94)90008-6
25. Katz NM. Radiation induced valvulitis with late leaflet rupture. *Heart*. 2001;86(6):20e – 20. DOI: 10.1136/heart.86.6.e20
26. Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, Hauptmann M, van Nimwegen FA, Krol ADG et al. Risk for Valvular Heart Disease After Treatment for Hodgkin Lymphoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2015;107(4):djv008. DOI: 10.1093/jnci/djv008
27. Groarke JD, Nguyen PL, Nohria A, Ferrari R, Cheng S, Moslehi J. Cardiovascular complications of radiation therapy for thoracic malignancies: the role for non-invasive imaging for detection of cardiovascular disease. *European Heart Journal*. 2014;35(10):612–23. DOI: 10.1093/eurheartj/eh114
28. Singh JP, Evans JC, Levy D, Larson MG, Freed LA, Fuller DL et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid, and aortic regurgitation (the Framingham Heart Study). *The American Journal of Cardiology*. 1999;83(6):897–902. PMID: 10190406
29. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*. 2016;37(36):2768–801. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw211
30. Authors/Task Force Members, Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *European Heart Journal*. 2012;33(19):2451–96. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs109
31. Louwe RJW, Wendling M, van Herk MB, Mijneer BJ. Three-dimensional heart dose reconstruction to estimate normal tissue complication probability after breast irradiation using portal dosimetry: Three-dimensional heart dose reconstruction using portal dosimetry. *Medical Physics*. 2007;34(4):1354–63. DOI: 10.1118/1.2713216
32. Trofimova O. P., Cheban O. I., Mikhina Z. P., Medvedev S. V., Prjamikova Yu. I., Schipilina N. P. et al. Cardiovascular Complications in Patients with Breast Cancer after Breast-Conserving Treatment. *Medical Radiology and Radiation Safety*. 2015;60(1): 33–8. [Russian: Трофимова О. П., Чебан О. И., Михина З. П., Медведев С. В., Прямикова Ю. М., Шипилина Н. П. и др. Кардиоваскулярные осложнения у больных РМЖ после органосохраняющего лечения. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2015;60(1):33–8]
33. Ewer MS, Lenihan DJ. Left Ventricular Ejection Fraction and Cardio-toxicity: Is Our Ear Really to the Ground? *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(8):1201–3. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.8742
34. Lenihan DJ, Cardinale DM. Late Cardiac Effects of Cancer Treatment. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(30):3657–64. DOI: 10.1200/JCO.2012.45.2938
35. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal*. 2016;37(29):2315–81. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw106
36. Copeland KA, Hosmane VR, Jurkovicz C, Kolm P, Bowen J, DiSabatino A et al. Frequency of Severe Valvular Disease Caused by Mediastinal Radiation Among Patients Undergoing Valve Surgery in a Community-Based, Regional Academic Medical Center: Radiation-induced valve disease. *Clinical Cardiology*. 2013;36(4):217–21. DOI: 10.1002/clc.22106
37. Machann W, Beer M, Breunig M, Störk S, Angermann C, Seufert I et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings in 20-year Survivors of Mediastinal Radiotherapy for Hodgkin's Disease. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2011;79(4):1117–23. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.12.054



Доверие препаратам KRKA – это доверие передовым технологиям и высокому Европейскому качеству (1)

Роксера®

розувастатин

5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг



Верное решение для снижения СС риска

ПРОДЛЕВАЯ
МОЛОДОСТЬ
сосудов



Показания к применению:* Первичная гиперхолестеринемия или смешанная дислипидемия. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия. Гипертриглицеридемия. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта миокарда, артериальной реваскуляризации).

* Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Роксера®

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

Заказчик размещения рекламы ООО «КРКА ФАРМА»

125212, г. Москва, Головинское шоссе, д. 5, корп. 1

Тел.: (495) 981-10-95, факс: (495) 981-10-91. e-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru

KRKA



КОНГРЕСС ПРИВОЛЖСКОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ 2019



НИЖНИЙ НОВГОРОД 30.03.2019



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО



ОБЩЕСТВО
СПЕЦИАЛИСТОВ

ПО
СЕРДЕЧНОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ

СЛЕДИТЕ ЗА НОВОСТЯМИ: WWW.OSSN.RU

